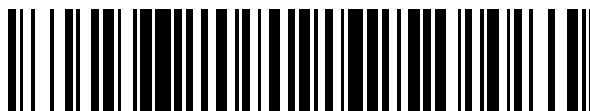


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 517 244**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61J 7/00 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)

A61K 31/4415 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2005 E 10175613 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014 EP 2258349**

54 Título: **Forma farmacéutica hinchable que comprende goma gellan**

30 Prioridad:

11.05.2004 DK 200400755

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

03.11.2014

73 Titular/es:

**EGALET LTD. (100.0%)
Egmont House 8 Clifford Street
London W1S 2LQ, GB**

72 Inventor/es:

**BAR-SHALOM, DANIEL;
SLOT, LILLIAN;
FISCHER, GINA y
HEMMINGSSEN, PERNILLE HØYRUP**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 517 244 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

Forma farmacéutica hinchable que comprende goma gellan

Campo de la invención

5 La presente solicitud se refiere a una forma farmacéutica novedosa. La forma farmacéutica se presenta en forma
 10 particulada y antes de la ingestión oral el material particulado se somete a un medio acuoso, mediante lo cual se
 convierte en una forma semisólida mediante el hinchamiento o la gelificación de uno o más de los componentes,
 especialmente de una goma gellan, de la materia particulada. La invención también se refiere a un vehículo para la
 administración oral de uno o más principios activos, comprendiendo el vehículo una goma gellan dispuesta en una
 configuración que permite la difusión de agua óptima de manera que tras la adición de una cantidad predeterminada
 de un medio acuoso, sin la necesidad de aplicar fuerzas de cizallamiento u otras fuerzas de mezclado, en el plazo
 de un periodo de tiempo de 5 minutos o menos se hincha y/o se gelifica y la textura del vehículo hinchado es similar
 a la de un flan suave y tiene una viscosidad de al menos aproximadamente 10.000 mPa·s medida mediante un
 viscosímetro Brookfield con un husillo LV n.º 4 a 6 rpm y a 20-25°C.

15 En una realización de la invención, la materia particulada puede moldearse para dar una conformación deseada o
 comprimirse sobre una unidad dispensadora tal como una cuchara.

Antecedentes de la invención

20 Un problema recurrente en el tratamiento de pacientes, en particular niños y ancianos, es su incapacidad o su falta
 de deseo de tragar formas farmacéuticas orales sólidas tales como comprimidos o cápsulas. Sin embargo, el
 problema tampoco es poco común en adultos sanos. Este problema no es trivial, la incapacidad o la falta de deseo
 de algunas personas de tomar formas farmacéuticas orales sólidas puede comprometer gravemente el cumplimiento
 del paciente con un protocolo de tratamiento prescrito. Además, por vergüenza, muchos pacientes no están
 dispuestos a contar a su médico su problema para que el médico pueda considerar otros fármacos y/o formas
 farmacéuticas alternativas. Una falta de cumplimiento de este tipo puede comprometer el tratamiento o la cura.

25 Si un fármaco administrado por vía oral tiene un sabor tal que es aceptable para el paciente y las características
 farmacocinéticas permiten regímenes de administración razonables, tales como una o dos veces al día, el fármaco
 puede formularse en un jarabe, elixir, suspensión u otras formas farmacéuticas líquidas. Desafortunadamente, en
 muchos casos el sabor original del fármaco es desagradable y no es susceptible de enmascaramiento del sabor
 mediante la adición de edulcorantes de aromas. También, muchos fármacos tienen tales parámetros
 farmacocinéticos que requieren una administración a intervalos cortos, interrumpiendo el sueño y otras actividades.
 30 Las deficiencias de sabor y/o farmacocinéticas pueden corregirse mediante el uso de diversos recubrimientos y/o
 matrices y/o modificando la estructura cristalina, etcétera. La patente estadounidense 6.589.955 ilustra un enfoque
 de este tipo. El material resultante tras la microencapsulación o cristalización u otras estrategias puede ser una
 unidad monolítica, una unidad que contiene toda la dosis, o múltiples partículas, conteniendo cada partícula una
 fracción de la dosificación total. Las unidades monolíticas son a menudo inaceptables para las personas que tienen
 35 los problemas para tragar descritos anteriormente. Las múltiples partículas deben procesarse adicionalmente para
 dar formas farmacéuticas acabadas tales como comprimidos y cápsulas con la misma limitación que las unidades
 monolíticas u otras formas diseñadas específicamente para niños y/o adultos que no pueden tragar formas
 farmacéuticas sólidas orales. Finalmente, algunas sustancias se administran en dosis tan altas que los comprimidos
 o cápsulas resultantes son o bien muy grandes o bien que deben administrarse muchos comprimidos o cápsulas
 40 simultáneamente, en cualquier caso, causando incomodidad. Las múltiples partículas pueden presentarse como un
 polvo. Este polvo puede formularse entonces para dar comprimidos o cápsulas destinadas a ser tragados como un
 todo. Esos comprimidos y cápsulas como tal son inapropiados para los pacientes con dificultades para tragar. A los
 pacientes (o las personas que los atienden en el caso de los niños) se les instruye a menudo para que abran las
 cápsulas (o trituran los comprimidos) y espolvoreen el polvo en jarabe o flan o compota de manzana o similar y
 45 entonces lo administren. Este enfoque tiene limitaciones. El portador (jarabe, flan, compota de manzana) no es una
 entidad bien definida y diferentes portadores pueden interaccionar de manera diferente con las múltiples partículas
 y/o el fármaco y comprometiendo de ese modo el tratamiento. Además, a los niños les puede molestar lo arenoso
 del material. Los jarabes no se asemejan necesariamente a los tipos de comida o bebidas que los niños están
 acostumbrados a consumir.

50 Alternativamente el polvo puede formularse para dar gránulos o comprimidos efervescentes. Estos gránulos o
 comprimidos están destinados para disolverse en un líquido acuoso lo que requiere la provisión de un vaso de
 líquido y un periodo de espera suficiente para permitir que el comprimido se disuelva completamente y el volumen
 resultante puede ser considerable. A menudo, estas formas farmacéuticas dejan posos inaceptables en el vaso, lo
 que puede representar un parte no ingerida del fármaco. Las formulaciones efervescentes son, en general, más
 55 apropiadas para adultos, aunque algunas preparaciones vitamínicas comerciales para niños usan este enfoque.

Otra categoría son los comprimidos de disgregación rápida, destinados para ponerse sobre la lengua y disgregarse tras el contacto con la saliva. Pueden ser efervescentes o no efervescentes. Aún otra solución es dispensar las múltiples partículas en pastillas para chupar, comprimidos masticables y goma de mascar.

5 Un ejemplo de estos enfoques se describió en Wehling *et al.*, patente estadounidense n.º 5.178.878, que se refiere a ciertas formas farmacéuticas efervescentes que incluyen micropartículas. Las formas farmacéuticas efervescentes de Wehling *et al.* proporcionan un avance significativo con respecto a la técnica porque proporcionan una forma farmacéutica efervescente para la administración oral directa. La forma farmacéutica está diseñada para disgregarse rápidamente en la boca liberando sus micropartículas como una suspensión acuosa para su ingestión. Las formas farmacéuticas producidas según Wehling *et al.* pueden colocarse en la boca del paciente y la efervescencia
10 contenida en las mismas se activará mediante el contacto con la saliva del paciente. El comprimido se disgregará entonces en varios segundos. Sin embargo, la efervescencia sobre la lengua puede ser desagradable para algunos adultos y para muchos niños.

15 Kallstrand, *et al.*, patente estadounidense n.º 4.994.260 se refiere a una mezcla farmacéutica. La mezcla se usa para la liberación controlada de una sustancia. Según Kallstrand *et al.*, se produce una forma farmacéutica líquida usando o bien un polvo seco o microcápsulas, que se suspenden en una disolución de una sustancia que controla la liberación, también denominada "sumidero". Alternativamente, es posible encapsular la sustancia que controla la liberación, junto con un fármaco, dentro de una vaina de encapsulación. La sustancia que controla la liberación puede incluir, entre otros, hidratos de carbono y compuestos relacionados con hidratos de carbono, disacáridos, monosacáridos, glicerol, glicol, glicósidos de monosacáridos y sustancias derivadas de etilenglicol.

20 Boder *et al.*, patente estadounidense n.º 5.126.151 se refiere a una mezcla de encapsulación. Boder *et al.* se refiere a la construcción de chicles y caramelos en formas farmacéuticas orales. Según Boder *et al.*, se producen microcápsulas que incluyen un material de núcleo que puede seleccionarse de una amplia variedad de materiales que incluyen edulcorantes, medicamentos, fármacos, agentes aromatizantes y similares. Estos materiales pueden usarse o bien individualmente o bien en combinación, en sistemas de administración o bien de una parte o bien de
25 múltiples partes. Es decir, uno o más de estos materiales pueden estar presentes dentro de una matriz de recubrimiento o pueden recubrirse por separado por la matriz y emplearse solos o en combinación en el producto final. Se dice que las formulaciones resultantes pueden proporcionar un enmascaramiento de fármacos con sabor desagradable tales como cloruro de potasio y similares, haciendo el consumo del fármaco más atractivo para el público. Las formas farmacéuticas pueden prepararse en forma de comprimido masticable.

30 Schobel *et al.*, patente estadounidense n.º 4.824.681, y Wei *et al.*, patente estadounidense n.º 4.590.075. También se han usado edulcorantes encapsulados para proporcionar una liberación prolongada de edulcoración en, por ejemplo, goma de mascar, véase por ejemplo solicitud de patente europea EPO 87-810747 concedida a Schobel *et al.* y en productos de panadería tal como se da a conocer en el documento WO 91-US9434 presentado el 17 de diciembre de 1991 de Redding *et al.*

35 Además, en el documento WO 01/76810 Simek *et al.* describen una composición farmacéutica que contiene calcio o una mezcla de calcio y vitamina D o mezcla de calcio y magnesio y adyuvantes, presentada en forma de polvo soluble, que mediante la adición de líquidos y mezclado mecánico, forma una suspensión gelatinosa que se asemeja a un flan.

40 La patente estadounidense 6.709.678 da a conocer una composición farmacéutica oral para dispersarse en un portador acuoso antes de la administración que comprende una pluralidad de partículas que consisten en un núcleo de fármaco recubierto individualmente con una o más capas con un polímero hidratable. Los polímeros hidratables preferidos son preferiblemente alginatos, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. El recubrimiento se aplica mediante métodos de recubrimiento convencionales con una mezcla en polvo en un dispositivo de esferoidización o pulverizando una disolución o suspensión de los materiales de recubrimiento sobre
45 el núcleo. El objetivo de la formulación hidratada es obtener una formulación en una única masa plástica, viscosa, coherente, moldeable, que no se disgrega, resbaladiza, que no se adhiere a la mucosa.

El documento WO2004/096906 A1 da a conocer una composición espesable en una forma líquida que contiene agua, que tras la adición de agua adicional aumenta en viscosidad. La composición comprende diferentes polímeros aniónicos tales como xantano junto con alginato, carboximetilcelulosa, carragenanos, un polímero de acrilato o pectina.
50

El documento WO 2005/007074 A2 publicado el 27 de enero de 2005 da a conocer una forma farmacéutica de liberación controlada a base de goma gellan para retención gástrica. La formulación se traga en una forma no hidratada tal como un comprimido y se espera que la formulación, cuando alcance el entorno acuoso del estómago, forme un gel fuerte.

55 La presente invención propone una mejora con respecto a la técnica al proporcionar una forma farmacéutica

5 sustancialmente libre de agua, que contiene material particulado tal como, por ejemplo, unidades particuladas, que está(n) diseñado/diseñadas con el fin de enmascarar el sabor de sustancia(s) farmacológica(s) y/o proporcionar la liberación controlada de una sustancia farmacológica o sustancias farmacológicas. A su vez, el material particulado puede estar recubierto y/o mezclado con componentes que, tras la exposición al agua se hincharán para dar una masa semisólida blanda similar a un flan, similar a un mousse o similar a un suflé que tiene una sensación sensorial en la boca aceptable y un sabor determinado y evaluado por un panel de sabor profesional. Además, la invención proporciona un vehículo para combinarse antes de la administración con material particulado tal como fármacos microencapsulados.

Sumario de la invención

10 En un aspecto, la invención se refiere a una unidad diferenciada según la reivindicación 1, para la administración oral de uno o más principios activos, comprendiendo el vehículo una goma gellan dispuesta en una configuración que permite la difusión de agua óptima de manera que tras la adición de una cantidad predeterminada de un medio acuoso, sin la necesidad de aplicar fuerzas de cizallamiento u otras fuerzas de mezclado, en el plazo de un periodo de tiempo de 5 minutos o menos se hincha y/o se gelifica y la textura del vehículo hinchado es similar a la de un flan suave y tiene una viscosidad de al menos aproximadamente 10.000 mPa-s medida mediante un viscosímetro Brookfield con un husillo LV n.º 4 a 6 rpm y a 20-25°C

15 Dispersar, humectar/hidratar, disolver agentes gelificantes en agua para formar dispersiones coloidales es un procedimiento notoriamente difícil. Una discusión de las propiedades generales de las dispersiones coloidales y su preparación puede encontrarse en: Remington; The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, A. R. Gennaro *et al* editores, publicado en 2000 por Lippincott Williams y Wilkins (capítulo 21). Están implicadas diversas técnicas, entre ellas agitación, oscilación, calentamiento/enfriamiento, adición lenta y gradual del agente gelificante al líquido, etcétera. Esto explica por qué en las instrucciones de uso de los denominados “flanes instantáneos” o “cremas instantáneas” o “salsas instantáneas” se encuentra a menudo instrucciones tales como “añadir el polvo lentamente al agua en ebullición” o “agitar vigorosamente” o “dejar reposar durante 30 minutos”.

25 La composición farmacéutica según la invención está destinada para ponerse en contacto con una cantidad pequeña de agua antes de su administración y el agua induce el hinchamiento de la goma gellan, lo que hace la composición fácil de ingerir y al mismo tiempo proporciona una sensación en la boca aceptable.

30 En el contexto de la presente invención se contemplan volúmenes relativamente pequeños para la unidad fácil de administrar (lo que significa tras la exposición al agua), normalmente en el intervalo de desde 1 hasta 100 ml, en particular de 1 a 20 ml. La agitación/oscilación o cualquier tipo de mezclado sería difícil y a menudo resultaría en una pérdida de material comprometiendo así la precisión de la dosificación. Por tanto es deseable tener una composición, que, tras la exposición al agua, se hinche sin oscilación. Se encontró que si se realizan etapas para garantizar la rápida difusión del agua en el volumen en masa, entonces se consigue el resultado deseado. Las etapas incluyen: (1) añadir sustancias muy solubles tales como azúcares solubles, (2) usar agentes gelificantes que se presentan como polvos finos, (3) granular los componentes con cantidades pequeñas de disoluciones aglutinantes y (4) empaquetar el producto granulado (si se desea) de manera suelta.

35 Otras posibles técnicas son conformar los componentes, normalmente o bien los agentes gelificantes y/o los azúcares para dar hebras que pueden conformarse posteriormente para dar tejidos no tejidos o conformar los agentes gelificantes para dar películas en las que está incrustada la sustancia fácilmente soluble para garantizar un canal de difusión para el agua. Las últimas técnicas mencionadas pueden, a su vez, combinarse con materia granulada.

40 Según la presente invención, se proporciona una forma farmacéutica unitaria que se dispensa como un sólido, pero que tras el contacto con una cantidad medida de agua y sin aplicación de una fuerza de cizallamiento tal como mezclando rápidamente se hincha para proporcionar una masa semisólida que puede ingerirse fácilmente por vía oral por un paciente, en particular pacientes con dificultades para tragar.

45 La forma farmacéutica unitaria incluye una pluralidad de partículas o una pluralidad de unidades. En lo sucesivo la unidad o partícula que contiene fármaco se denomina comúnmente “micropartícula que contiene fármaco”. La micropartícula que contiene fármaco porta al menos un principio activo de manera terapéutica, profiláctica y/o diagnóstica y, opcionalmente, componentes que proporcionan una funcionalidad de enmascaramiento del sabor y/o de liberación controlada. Además, la forma farmacéutica contiene una o más sustancias que pueden hincharse tras el contacto con el agua. Aún adicionalmente, la forma farmacéutica puede contener modificadores del sabor tales como edulcorantes, aromas, sustancias conservantes, modificadores de la textura, modificadores del color y otros aditivos tales como aglutinantes. De manera importante, la forma farmacéutica según la invención tiene propiedades que son aceptables para el paciente desde un aspecto sensorial, es decir cuando se ingiere no tiene una sensación desagradable en la boca y/o un sabor u olor malo. Estas propiedades se someten a prueba mediante un panel de sabor profesional que consisten en al menos 6 personas que se han seleccionado específicamente debido a su capacidad para detectar el sabor así como con niños de 5-6 años de edad para evaluar si los niños tendrían alguna

objeción con respecto a una dosificación placebo repetida según la presente invención.

Las micropartículas que contienen fármaco pueden prepararse siguiendo cualquiera de los métodos convencionales usados por ejemplo en microencapsulación, en la incorporación en matrices o mediante técnicas de cristalización.

Descripción detallada de la invención

5 Vehículos y composiciones

10 Tal como se mencionó anteriormente, la invención se refiere a un vehículo para la administración oral de uno o más principios activos, comprendiendo el vehículo una goma gellan dispuesta en una configuración que permite la difusión óptima del agua de modo que se hincha y/o gelifica tras la adición de una cantidad predeterminada de un medio acuoso, sin la necesidad de aplicar fuerzas de cizallamiento u otras fuerzas de mezclado, en el plazo de un periodo de tiempo de 5 minutos o menos y siendo la textura del vehículo hinchado similar a la de un flan blando y teniendo una viscosidad de al menos aproximadamente 10.000 mPas medida mediante un viscosímetro Brookfield con un husillo LV n.º 4 a 6 rpm y a 20-25°C. El agente de hinchamiento y/o gelificante es una goma gellan tal como se mencionó anteriormente.

15 Otros agentes de hinchamiento y/o gelificantes mencionados en el presente documento también pueden usarse junto con goma gellan. Además, es importante que el hinchamiento tenga lugar rápidamente y sin la necesidad de agitación, oscilación o uso de cualquier otro medio mecánico. Esta característica del vehículo (y la composición de la invención basada en el vehículo) garantiza que una composición farmacéutica según la invención se transforme fácilmente en una composición lista para usar sin ningún otro medio que la adición de una cantidad pequeña de agua. Por consiguiente, la preparación de último minuto con el fin de ingerir la composición es fácil y conveniente para el paciente y no requiere un equipo específico.

20 Tal como se deducirá de la descripción en el presente documento, la composición lista para usar está destinada para adherirse a la unidad dispensadora tal como por ejemplo una cuchara. Además, es ventajoso que la composición lista para usar no se caiga de la unidad dispensadora y, por consiguiente, el vehículo y/o la composición farmacéutica deben tener una cierta viscosidad tal como se mencionó anteriormente. En realizaciones específicas, un vehículo y/o composición de la invención tiene una viscosidad en un intervalo de desde aproximadamente 10.000 hasta aproximadamente 99.000 mPas. La viscosidad puede medirse usando un viscosímetro Brookfield con un husillo LV n.º 4 a 6 rpm y a 20-25°C., o equivalente. La viscosidad disminuye ligeramente con el aumento de la temperatura.

30 Las formulaciones según la invención también pueden tener una viscosidad Brookfield en el intervalo de desde aproximadamente 10.000 mPas hasta aproximadamente 99.000 mPas a temperatura ambiente. Por debajo de aproximadamente 20.000 mPas, las formulaciones tienden a derramarse, pero formulaciones menos viscosas pueden ser apropiadas en algunos casos, tales como pacientes reclinados. Las formulaciones muestran propiedades de resistencia al derramamiento deseables a una viscosidad mayor que aproximadamente 20.000 mPas.

35 Las composiciones listas para usar son fluidos no newtonianos e independientes del tiempo. No newtoniano se refiere a un fluido cuyo comportamiento se aleja del de un fluido newtoniano ideal. Estos fluidos tienen diferentes viscosidades a diferentes velocidades de cizallamiento y se clasifican en dos grupos: independientes del tiempo y dependientes del tiempo. Por el contrario, para un fluido newtoniano la velocidad de cizallamiento en el fluido en condiciones isotérmicas es proporcional a la tensión correspondiente en el punto en consideración. (McGraw-Hill Encyclopedia of Science & Technology, 6ª edición, 1987, volumen 12, páginas 57-60). Los fluidos independientes del tiempo son aquellos para los que la tasa de cizallamiento en cualquier punto en el fluido es alguna función de la tensión de cizallamiento en ese punto y no depende de nada más. Estos fluidos tienen un valor de viscosidad constante a una velocidad de cizallamiento dada. Las viscosidades no cambian con el tiempo. Estas disoluciones pueden ser pseudoplásticas según un reograma. La viscosidad del gel disminuye con el aumento de la velocidad de cizallamiento, y el comportamiento es completamente reversible. Los fluidos pseudoplásticos son aquellos que no muestran ningún valor de rendimiento, pero la razón de tensión de cizallamiento con respecto a la velocidad de cizallamiento, que puede denominarse viscosidad aparente, disminuye progresivamente con la velocidad de cizallamiento. La disminución en la viscosidad con un aumento en la velocidad de cizallamiento también se conoce como disminución del cizallamiento. Este fenómeno de disminución del cizallamiento es característico de disoluciones de partículas asimétricas o una disolución de polímeros tales como derivados de celulosa.

50 Además, con el fin de garantizar que la composición lista para usar no se caiga de la unidad dispensadora, se ha desarrollado una prueba de goteo. Los vehículos y las composiciones según la invención cumplen los requisitos facilitados en la prueba de goteo.

Con el fin de obtener una gelificación y/o hinchamiento adecuado, un vehículo y/o una composición de la invención puede comprender además un agente de hinchamiento y/o gelificante seleccionado de hidrocoloides y agentes hidrogelificantes tales como ácido alginico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de amonio, alginato de calcio, alginato de propano-1,2-diol, agar, carragenanos, alga *Euchema* procesada, goma garrofin, goma guar, tragacanto, goma arábica, goma xantana, goma karaya, goma tara, konjac, pectinas, derivados de celulosa tales como: metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa hidrolizada enzimáticamente, gelatina, o mezclas de los mismos.

El vehículo o la composición según la presente invención comprende una goma gellan dispuesta en una configuración que permite una difusión óptima del agua para que la formulación gelifique y se hinche en el plazo de un tiempo corto y obteniendo una textura similar a un flan blando o mousse y que puede dispersarse fácilmente.

Hidrogeles - goma gellan

Con el fin de hincharse el gel necesita absorber agua y esto está asociado con cambios dimensionales y es necesario que las moléculas de agua tengan acceso a la estructura interna de los materiales. El tamaño pequeño de la molécula agua y el hecho de que el material sea sustancialmente amorfo ofrece en general buenas posibilidades de formación de puentes de hidrógeno, permitiendo que las moléculas de agua penetren, y por tanto se hinche. El mecanismo principal de absorción de agua y desorción de fármacos a partir de hidrogeles es la difusión, que se produce a través del espacio disponible entre las cadenas macromoleculares. Este espacio se considera a menudo como el "poro". Dependiendo del tamaño de estos poros, los hidrogeles pueden clasificarse convenientemente como (1) macroporosos; (2) microporosos; y (3) no porosos. El significado del término "poro" puede ser en ocasiones confuso, ya que es sólo un reflejo del radio de giro de una molécula sonda, que como el agua puede absorber en el sistema. El menor poro (menor que 4 Å de radio) representa zonas entre las cadenas poliméricas en las que se retiene el agua principalmente unido, o inaccesible. Otras zonas en los geles forman una red polimérica (por ejemplo amorfa), que retiene agua en los poros (aproximadamente 10 Å de radio) dentro de la estructura de gel. El agua unida absorbida directamente en los grupos polares y el agua libre llena todo el espacio disponible creado por el hinchamiento dentro del gel. Los poros mayores (mayores que aproximadamente 10-15 Å de radio) pueden ser grietas, huecos, etc., y formarse debido a diversos tratamientos. Los poros mayores contienen principalmente agua libre presente en menores o mayores cantidades dependiendo del tamaño del poro.

La hidratación es un término general relativa a la cantidad de agua unida pero está escasamente definido. Incluso es difícil de explicar (o investigar) exactamente lo que significa 'unida' y se ha definido como agua 'no en masa'. Usando un enfoque simplista con respecto a la hidratación de polisacáridos, el agua puede dividirse en 'agua unida', subdividida en que puede congelarse o no, y 'agua no unida', subdividida en atrapada o no. El agua 'no unida' se congela a la misma temperatura que el agua normal (< 0°C en función de la tasa de enfriamiento).

En la experiencia práctica, los efectos del agua sobre el polisacárido y del polisacárido sobre el agua son complejos y resultan aún más complejos en presencia de otros materiales, tales como sales. El agua compite por los sitios de puentes de hidrógeno con los puentes de hidrógeno intramoleculares e intermoleculares, lo que determinará ciertamente la flexibilidad del hidrato de carbono y puede determinar la(s) conformación/conformaciones preferidas del hidrato de carbono. Hay un alto coste entrópico (hasta aproximadamente 20,8 kJ mol⁻¹ a 25°C para una molécula totalmente 'congelada') cuando el agua está unida y ésta debe recuperarse, por ejemplo, mediante la formación de enlaces de hidrógeno más fuertes o adicionales. Un enfoque adicional para explicar la absorción de agua en polímeros hidrófilos en general es la teoría de los agrupamientos. En este enfoque, se dice que los polímeros proporcionan sitios de adsorción en vez de una superficie de adsorción. Ciertos sitios de adsorción pueden adsorber uno, dos y en algunos casos más moléculas de agua antes de que otros sitios, energéticamente menos atractivos para las nuevas moléculas de agua, adsorban su primera molécula de agua. A medida que aumenta el contenido en agua, también aumenta la tendencia de las moléculas de agua a agruparse, y así crece en tamaño.

Cuando el número de moléculas de agua en un agrupamiento alcanza aproximadamente cuatro, las fuerzas de interacción entre el sitio de adsorción y las moléculas de agua ya no son suficientemente grandes para retener el agrupamiento, y agrupamientos completos pueden moverse de un sitio a otro. En un medio acuoso libre de iones, la goma gellan forma dobles hélices a temperatura ambiente. Las hélices sólo están asociadas débilmente entre sí (por una atracción de van der Waals).

Dinámica del hinchamiento:

La cinética de hinchamiento de los hidrogeles puede clasificarse como hinchamiento controlado por difusión (fickiano) y controlado por relajación (no fickiano).

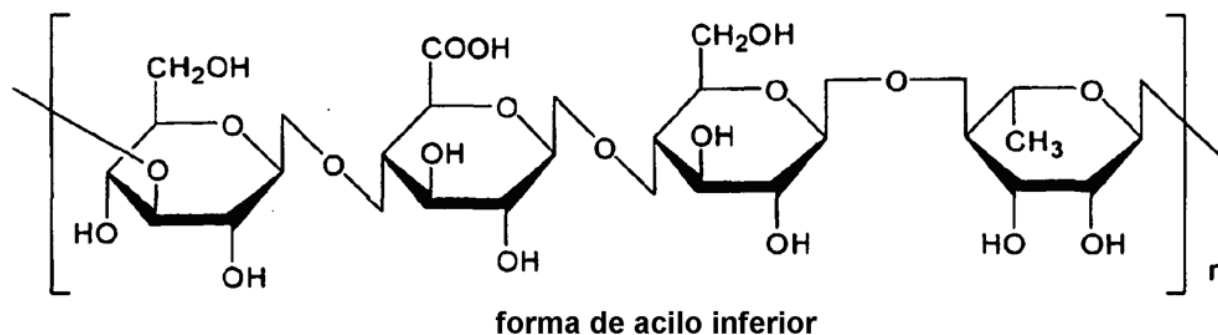
Propiedades mecánicas:

Las propiedades mecánicas de los hidrogeles son relevantes para la aplicación farmacéutica; en el presente caso en el que es deseable que el gel formado no se deslice del dispositivo de administración antes de aplicarse.

5 El cambio del grado de reticulación añadiendo por ejemplo una sal hasta un punto de saturación dará como resultado un gel más fuerte. Por tanto, hay un grado de reticulación óptimo para conseguir un hidrogel relativamente fuerte y aún elástico, por ejemplo a un contenido iónico elevado los polisacáridos formarán agregados insolubles que pueden interconectarse y formar una red de gel debilitada.

10 La pluralidad de micropartículas que contienen fármaco descritas anteriormente pueden mezclarse con uno o más aditivos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Una cantidad medida de una mezcla de este tipo en forma de polvo está diseñada para interactuar con una cantidad especificada de agua para formar una masa semisólida destinada para asemejarse en apariencia, sensación en la boca, sabor, textura y color, a una forma de alimento de uso diario, tal como flan, compota de manzana, natillas, puré, etc. La interacción debe conducir a la masa semisólida deseada en un periodo tan corto como sea posible y sin la necesidad de aplicar ninguna fuerza externa como por ejemplo una fuerza de cizallamiento tal como mezclado. En el caso en el que el principio activo está en forma microencapsulada, es decir el principio activo está incorporado en partículas pequeñas que por ejemplo están recubiertas con un recubrimiento de liberación controlada o de enmascaramiento del sabor, un periodo largo daría como resultado la liberación de los principios activos atrapados en las partículas, comprometiendo de ese modo la liberación controlada del fármaco y/o afectando negativamente al sabor de la composición y/o comprometiendo la estabilidad de los principios activos. El intervalo deseable para el hinchamiento es inferior a 5 minutos, preferiblemente inferior a 3 minutos y lo más preferido, inferior a un minuto. En particular para niños, se prefiere adicionalmente un periodo inferior a 30 segundos ya que el adulto que lo administra debe controlar al niño al mismo tiempo. Se dan a conocer agentes gelificantes que pueda formar una masa semisólida en un tiempo corto cuando está en contacto con agua en un intervalo de temperatura de desde fría (agua helada) hasta tibia (50 grados Celcius). Normalmente, el agente o agentes gelificantes o mezclas de agentes gelificantes pueden ser hidrocoloides tales como de gellan (nativa, o en forma de acilo superior o forma de acilo inferior), agar, alginato, alginatos modificados tales como alginato de propilenglicol, pectina, jota-carragenanos, kappa-carragenanos y furcellerano, agar, alga *Euchema* procesada, goma garrofín, goma guar, tragacanto, goma arábica, goma xantana, goma karaya, goma tara, konjac, pectinas, derivados de celulosa tales como: metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa hidrolizada enzimáticamente, almidones nativos o modificados, proteínas gelificantes que incluyen proteínas de suero de la leche y caseinatos, gelatina etc.

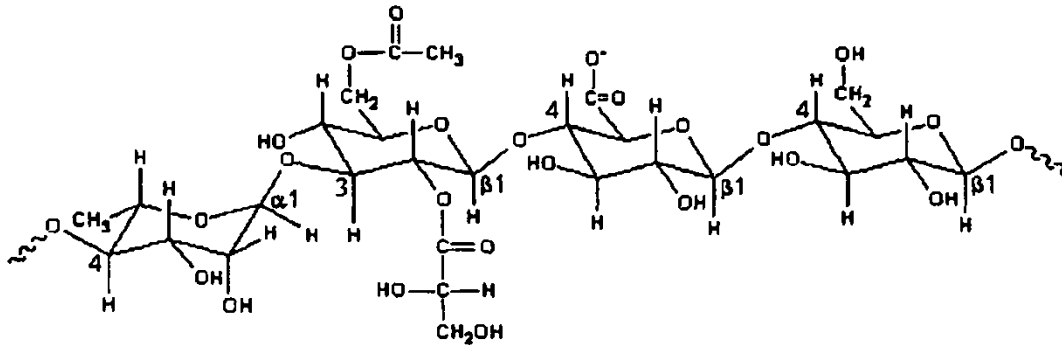
Gellan tiene la siguiente estructura química, mostrada en forma de acilo inferior:



Comparación de las propiedades físicas de la goma gellan en forma de acilo superior y acilo inferior

	Kelcogel LT100 (acilo superior)	Kelcogel F (acilo inferior)
Peso molecular	1-2x10 ⁶ Daltons	2-3x10 ⁵ Daltons
Solubilidad	agua caliente	agua caliente o fría
Temperatura de endurecimiento	70° - 80°C	30° - 50°
Termorreversibilidad	termorreversible	termoestable

La estructura molecular de la goma gellan es una cadena lineal a base de unidades repetidas de glucosa, ramnosa y ácido glucurónico. En su forma nativa o de acilo superior están presentes dos sustituyentes acilo (acetato y glicerato). Ambos sustituyentes están ubicados en el mismo residuo de glucosa, y en promedio, hay un glicerato por repetición y un acetato por cada dos repeticiones. En la goma gellan en forma de acilo inferior, los grupos acilo están completamente eliminados. Los grupos acilo tienen una profunda influencia sobre las características del gel. La forma de acilo superior produce geles blandos, elásticos, no quebradizos, mientras que la forma de acilo inferior produce geles firmes, inelásticos y quebradizos. La forma acilada se muestra a continuación.



La goma gellan forma una doble hélice triple triangular coaxial (paso de 56,4 Å) a partir de dos cadenas izquierdas enrolladas una alrededor de otra con los residuos de acetato en la periferia y los grupos glicerilo estabilizando las asociaciones entre cadenas. Se forman enlaces de hidrógeno entre el hidroximetilo de unidades glucosilo unidas en la posición 4 de una cadena y el grupo carboxilato de la otra. Hay sitios de unión a iones por ambos átomos de oxígeno del carboxilato y un grupo hidroxilo en una cadena y dos grupos hidroxilo en la otra más una molécula de agua fuertemente unida. Los pares de hélices pueden formar zonas de unión antiparalelas con Ca^{2+} .

Funcionalidad:

La funcionalidad depende del grado de acilación y los iones presentes. Si está en la forma de acilo inferior, la goma gellan forma geles blandos, elásticos, transparentes y flexibles, pero una vez desacilada forma geles duros, no elásticos, quebradizos. Una característica importante es las propiedades de gelificación irreversible cuando la goma gellan puede formar una película irreversible tras la deshidratación, lo que evitará la gelificación tras la rehidratación. Se produce una transición de gel a sol a aproximadamente 50°C dependiendo de la concentración. Se forman geles termorreversibles al enfriarse en presencia de cationes incluso a concentraciones de bajas (0,1% en peso) a muy bajas (0,005% en peso).

La goma gellan es única porque forma geles con todos los iones, incluyendo el hidrógeno. La goma gellan es compatible con varias otras gomas (xantana, garrofín), almidones y gelatina para manipular el tipo de gel, la elasticidad y estabilidad. La goma gellan puede combinarse en mezclas que producen propiedades sinérgicas, mezclas que también pueden incluir algas naturales, gomas de semillas naturales, exudados vegetales naturales, extractos de frutas naturales, gomas biosintéticas, almidón biosintético procesado o materiales celulósicos. Más específicamente, la mezcla puede incluir alginatos, goma agar, goma guar, goma garrofín (algarrobo), carragenanos, goma tara, goma arábiga, goma ghatti, goma de *Khaya grandifolia*, goma tragacanto, goma karaya, pectina, arábico (arabano), xantano, almidón, konjac, manano, galactomanano, funorano.

Otro agente de hinchamiento y de mejora del hinchamiento es la konjac. La konjac contiene un 50%-60% de glucomanano, un 20-30% de almidón, un 2-5% de fibra, un 5-10% de proteína bruta, un 3-5% de azúcares solubles (monosacárido y oligosacárido) y un 3-5% de ceniza (minerales).

La estructura química del glucomanano de konjac (KGM) se muestra más adelante. El peso molecular de KGM variaba desde 1.000.000 hasta 2.000.000 daltons según la especie o variedad de konjac, el método de procesamiento y el tiempo de almacenamiento de la materia prima.

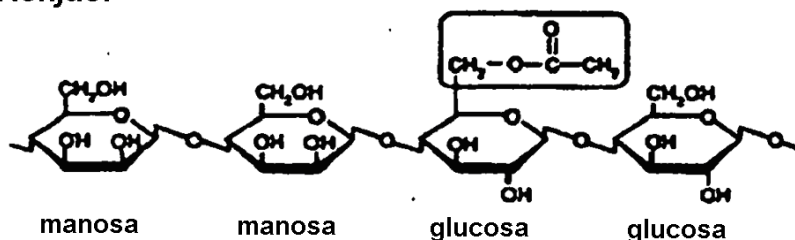
En una realización preferida, la goma gellan tiene un tamaño medio de partícula dentro de 44 a 707 μm (de 25 de malla a 300 de malla) con el fin de permitir una distribución adecuada del agua al interior del vehículo.

El vehículo o la composición pueden contener además una mezcla de gomas gellan que tienen diferentes grados de acilación y/o diferentes tamaños medios de partícula.

La goma gellan tiene un grado de acilación de un glicerato por repetición y un acetato por cada dos repeticiones.

Tal como se mencionó anteriormente, la presencia de goma gellan en un vehículo o una composición según la invención puede conducir a un hidrogel poroso cuando se pone en contacto con agua tal como, por ejemplo, un hidrogel microporoso que tiene un tamaño de poro de como máximo 4 Å o un hidrogel macroporoso que tiene un tamaño de poro de desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 15 Å.

Konjac:



Algunos de los factores que pueden afectar al hinchamiento incluyen pH, fuerzas iónicas y temperatura. El comportamiento de los diferentes hidrogeles como portador de fármacos es bien conocido. El comportamiento de, por ejemplo, la goma gellan es bastante diferente del de la PVP y PEO, respectivamente. De hecho, aunque la goma gellan en gel con cationes muestra una estructura bien ordenada y regular tanto en estado sólido como en disolución, cuando se somete a prueba como una matriz se hincha y se dispersa rápidamente, conduciendo a una liberación bastante rápida del API (principio activo).

Tal como se mencionó anteriormente, un vehículo o una composición según la invención puede comprender además un agente que mejora el hinchamiento de la goma gellan. Un agente de este tipo puede ser un agente hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en electrolitos, ácidos orgánicos y agentes osmóticos, y mezclas de los mismos.

Agentes osmóticos

Con la expresión "agente osmótico" quiere decirse cualquier agente que crea una fuerza impulsora para el transporte de agua o medios (ac.) del entorno de uso a la matriz. Agentes osmóticos a modo de ejemplo son hinchables con agua o solubles en agua. El vehículo o la composición según la invención puede incluir polímeros hidrófilos hinchables con agua, tanto iónicos como no iónicos, a menudo denominados "osmopolímeros" e hidrogeles. Los materiales a modo de ejemplo incluyen polímeros acrílicos y vinílicos hidrófilos, polisacáridos, PEO, PEG, PPG, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), PVP, PVA, copolímeros de PVA/PVP, HEC, HPC, HPMC, CMC, CEC, alginato de sodio, policarbófilo, gelatina y glicolato sódico de almidón. Otros materiales incluyen hidrogeles que comprenden redes interpenetrantes de polímeros, que pueden formarse mediante la adición o mediante la polimerización por condensación, cuyos componentes pueden comprender monómeros hidrófobos e hidrófilos. Los polímeros preferidos para su uso en los polímeros hidrófilos hinchables con agua incluyen PEO, PEG, PVP, HPMC y poli(ácido acrílico).

Con "solutos osmóticamente eficaces" quiere decirse cualquier compuesto soluble en agua que se denomina comúnmente en la técnica farmacéutica "osmógeno" o "osmoagente". Normalmente clases de osmógenos adecuados son ácidos orgánicos, sales y azúcares solubles en agua que pueden empaparse de agua para de ese modo crear un gradiente de presión osmótica a través de la barrera de la matriz circundante. Los osmógenos útiles típicos incluyen sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, carbonato de sodio, sulfato de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, manitol, xilitol, urea, sorbitol, inositol, rafinosa, sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, inulina, azúcar instantáneo, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, y mezclas de los mismos. Osmógenos particularmente preferidos son glucosa, lactosa, sacarosa, manitol, xilitol y cloruro de sodio.

Electrolitos

La mayor hidrofiliidad del electrolito que la de los otros componentes de la formulación le permite hidratarse preferentemente en comparación con las moléculas de fármaco y los polímeros circundantes. Este endurecimiento de la matriz periférica crea un microentorno controlable dentro de la capa hidratada, y convierte la formulación en robusta frente a fuerzas iónicas variables del agua añadida a la matriz.

El uso de por ejemplo agentes alcalinizantes para conservar el pH interno de la forma farmacéutica a través de las

regiones ácidas del tracto gastrointestinal superior está bien establecido.

5 Una ventaja de mantener un pH interno constante es que un fármaco muy soluble en HCl 0,1 M puede hacerse menos soluble si el pH del entorno está por encima del valor de pKa de los fármacos. Mediante la aplicación de principios de química coloidal es posible proporcionar un control del pH a través de un componente de formulación que también es activo como un excipiente que controla la liberación dentro de una matriz hidrófila.

10 Un vehículo o una composición según la invención también puede comprender un agente de ajuste de pH seleccionado del grupo que consiste en cualquier material que sea adecuado para ajustar el pH de un gel acuoso tal como, por ejemplo, bicarbonato de sodio, fosfato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, estannato de sodio, trietanolamina, ácido cítrico, ácido clorhídrico, citrato de sodio y combinaciones de los mismos. Generalmente, si está presente, el agente de ajuste de pH está presente en una cantidad como para ajustar el pH del gel formado tras la adición de un medio acuoso hasta de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 11, de manera preferible desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 9, y de manera más preferible desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 8. Una cantidad adecuada está normalmente en una cantidad de desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 15% en peso tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 5% en peso.

Tras la ingestión, el fluido gástrico entra en la forma farmacéutica, provocando que la composición se hidrate y activa las características de control de la liberación y del pH de los excipientes.

20 Un electrolito adecuado para su uso según la invención es una sustancia ionizable que se selecciona del grupo que consiste en sales ionizables monovalentes, divalentes o multivalentes. Más específicamente, la sal se selecciona de sales inorgánicas, incluyendo diversos bromuros, boratos, cloruros, sulfatos de metal alcalino y/o metal alcalinotérreo, etc., y sales orgánicas alcalinotérricas ionizables tales como citratos, acetatos, lactatos, etc.

25 En realizaciones específicas, la sal se selecciona de sulfato de calcio, cloruro de sodio, sulfato de potasio, carbonato de sodio, cloruro de litio, fosfato de tripotasio, borato de sodio, bromuro de potasio, fluoruro de potasio, bicarbonato de sodio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de calcio, sulfato de magnesio, cloruros de metal alcalino, fluoruro de sodio, ácidos orgánicos tales como cítrico, succínico, fumárico, málico, maleico, glutárico, láctico y similares; sulfatos de metal alcalino tales como sulfato de sodio; dihidrogenofosfato de sodio, monohidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, y mezclas de los mismos, y cationes metálicos multivalentes. De manera notable, la sal es sulfato de calcio o cloruro de sodio.

Ácidos orgánicos

30 Las presentes formulaciones también pueden contener ácidos orgánicos para retardar la tasa de disolución en los medios ácidos y/o para aumentar la tasa de disolución en tampón a pH 6,8 o para garantizar la estabilidad del fármaco en el tiempo y proporcionar un perfil de disolución sustancialmente independiente del pH.

35 Los ácidos orgánicos se eligen para cubrir un intervalo de valores de pKa y solubilidad, con el fin de cubrir un intervalo de pH y ayudar a controlar el mecanismo de liberación. El objetivo es obtener el mismo tiempo de liberación tanto en tampón 6,8 como en HCl 0,1 M. Ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables son por ejemplo ácido benzoico, ácido succínico, ácido cítrico y ácido adípico pero pueden incluir otros ácidos orgánicos farmacéuticamente aprobados.

Fuerzas iónicas

40 Un aumento en la repulsión electrostática, añadiendo por ejemplo iones metálicos monovalentes y/o divalentes (presentes de manera nativa o introducidos en la formulación) también promueve un hinchamiento hasta un punto de saturación. La fuerza impulsora necesaria para expandir el material durante el hinchamiento es la repulsión electrostática entre diferentes grupos iónicos con las mismas cargas. La naturaleza de los contraiones es por tanto de extrema importancia para el grado de hinchamiento de tales sistemas similares a gel cargados. El cambio del contenido iónico en la formulación afectará a la captación de agua. La naturaleza de los iones (par de iones) tiene un profundo efecto sobre las características de la adsorción de agua debido a diferente capacidad del par de iones para disociarse.

Los pares de iones competirán con el hidrogel alrededor de las moléculas de agua, y pueden de ese modo aumentar la hidratación y reducir la solubilidad del hidrogel, respectivamente, lo que puede estabilizar la formación del gel.

Propiedades físicas y químicas de los hidrogeles

50 La razón de reticulación es uno de los factores más importantes que afecta al hinchamiento de los hidrogeles. Se define como la razón de moles de agente de reticulación con respecto a los moles de unidades de repetición de

polímero. Cuanto mayor sea la razón de reticulación, más agente de reticulación se incorpora en la estructura del hidrogel. Los hidrogeles altamente reticulados tienen una estructura más compacta y se hincharán menos en comparación con el mismo hidrogel con razones de reticulación menor. La reticulación impide la movilidad de las cadenas poliméricas, reduciendo por tanto la razón de hinchamiento. La estructura química del polímero también puede afectar a la razón de hinchamiento de los hidrogeles. Los hidrogeles que contienen grupos hidrófilos se hinchan en un mayor grado en comparación con los que contienen grupos hidrófobos. Los grupos hidrófobos colapsan en presencia de agua, minimizando así su exposición a la molécula de agua.

Hidrogeles sensibles al pH

Los hidrogeles que presentan un comportamiento de hinchamiento dependiente del pH se ionizarán en medios acuosos de pH y fuerzas iónicas apropiadas. Como resultado de las repulsiones electrostáticas, la captación de agua en la red aumenta. Los hidrogeles iónicos son redes poliméricas hinchadas que contienen grupos colgantes, tales como ácido carboxílicos, que muestran cambios repentinos o graduales en su comportamiento dinámico y de equilibrio como resultado de cambiar el pH externo. En estos geles, la ionización se produce cuando el pH del entorno está por encima del pKa del grupo ionizable. A medida que el grado de ionización aumenta, el número de cargas fijas aumenta, dando como resultado un aumento de las repulsiones electrostáticas entre las cadenas. Eso, a su vez, da como resultado un aumento de la hidrofiliidad de la red y una mayor razón de hinchamiento. El hinchamiento de geles de polielectrolitos se ve significativamente afectado por las fuerzas iónicas del agente de hinchamiento. A medida que aumenta la fuerza iónica del agente de hinchamiento, debe aumentar la concentración de iones dentro del gel con el fin de satisfacer el equilibrio de Donnan.

Un vehículo o una composición según la invención también puede comprender uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

Excipientes

Puede usarse un agente humectante tal como uno o más seleccionados del grupo que consiste en tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos anfóteros (anfipáticos/anfífilos), y tensioactivos no iónicos farmacéuticamente aceptables incluyendo poloxámero, PEG, y PEO; sulfatos alcanometálicos, en los que el grupo alquilo tiene desde 1 hasta 14 átomos de carbono, tales como metilsulfato de sodio, laurilsulfato de sodio y similares así como dioctilsulfosuccinato de sodio.

En una realización específica de la invención, un vehículo o una composición comprende además glicerol, véanse los ejemplos en el presente documento.

Los excipientes y/o aditivos adecuados pueden seleccionarse del grupo que consiste en tensioactivos, agentes colorantes, agentes edulcorantes, agentes enmascarantes del sabor, antioxidantes, polisacáridos; azúcares, agentes humectantes, absorbedores de UV, agentes de suspensión, estabilizadores, solubilizantes, conservantes, adyuvantes de procesamiento, agentes de control de pH, plastificantes, agentes enmascarantes del olor, nutrientes, agentes aromatizantes, agentes enmascarantes del aroma, emulsionantes, agentes espesantes, agentes dispersantes, inhibidores del crecimiento cristalino, promotores de la cristalización, agentes quelantes, tampones, bases y agentes antimicrobianos, y mezclas de los mismos.

Con el fin de garantizar una interacción eficaz del agua con el agente o agentes gelificante(s), puede ser deseable la adición de un catión y/o agente secuestrante a la mezcla y depende generalmente del agente de hinchamiento o mezclas de los mismos. Ejemplos de cationes y agentes secuestrantes adecuados que pueden añadirse para provocar que este agente gelificante se gelifique son bien conocidos para expertos en la técnica e incluyen Na^+ , Ca^{2+} , K^+ y H^+ , hexametáfosfato de sodio, tripolifosfato de sodio, EDTA, ácido cítrico, citrato de sodio y otras sales de ácido cítrico, ácido fosfórico, fosfato de dicalcio y pirofosfato de tetrasodio.

Un excipiente para su uso en una forma farmacéutica según la presente invención también pueden incluir uno o más otros componentes conocidos generalmente para su uso en productos alimenticios, tales como aromatizantes, colorantes, azúcar y/u otros edulcorantes, conservantes, agentes de tamponamiento, agentes de texturización, grasas, coloides, sólidos suspendidos, etc., para proporcionar la textura y/o apariencia deseadas. Las cantidades de tales componentes no son críticas para la invención y pueden ajustarse según el sabor y según las características de aroma/textura deseadas de la mezcla de la invención. El pH de la mezcla puede ajustarse a los requisitos del/de los principio activo(s).

Excipientes usados para cambiar la hidratación y la difusión del agua en el sistema de matriz Aunque la propiedad de hinchamiento lento es la que también hacia útiles a los hidrogeles en la administración controlada de fármacos, muchas aplicaciones requerían un hinchamiento rápido (es decir hinchamiento en cuestión de minutos o segundos en vez de horas) de los hidrogeles secos.

Al ser un polisacárido soluble en agua, por ejemplo goma gellan, puede ser difícil de dispersar en agua debido a la formación de una capa de película alrededor de cada partícula de goma gellan. Esto conduce a la formación de grandes aglomerados (grumos), que, debido a la capa de película protectora, son muy difíciles de penetrar para las moléculas de agua.

- 5 Cuanto menos soluble sea la goma gellan, más fácil es la dispersión; otros factores que reducen la solubilidad de la goma gellan mejorarán la dispersibilidad.

Una iniciativa de formulación diferente, mediante por ejemplo la incorporación de excipientes hidrófilos, puede cambiar la tasa de hinchamiento e hidratación:

- 10 El hinchamiento rápido se realiza habitualmente preparando partículas muy pequeñas de hidrogeles secados. La longitud de trayecto de difusión extremadamente corta de las micropartículas hace posible completar el hinchamiento en cuestión de segundos o minutos.

- 15 Creando poros que están interconectados entre sí por toda la matriz de hidrogel. Los poros interconectados permiten una rápida absorción de agua mediante fuerza capilar. Un método simple para preparar un hidrogel poroso incluye producir burbujas de gas añadiendo bicarbonato de sodio para generar burbujas de dióxido de carbono, y la generación de burbujas de gas hace subir la espuma.

- 20 Otro enfoque es separar las partículas de hidrogel unas de otras antes del contacto con agua. Si las partículas de hidrogel están justo unas al lado de otras, entonces todas intentarán hincharse al mismo tiempo, y se soldarán así mismas unas con otras para formar un grumo grande, de hidratación lenta. Si las partículas de pectina están todas ligeramente separadas entre sí cuando entran en contacto con el agua, entonces tienen suficiente espacio para experimentar su expansión inicial, para conseguir una hidratación rápida, y de ese modo el hinchamiento del sistema de matriz, es preferible a la adición de excipientes de formación de pares de iones y/o hidrófilos.

Excipientes hidrófilos

Pueden combinarse excipientes conocidos con la forma farmacéutica dispersada o molecular para proporcionar un mecanismo de liberación de fármaco/difusión de agua controlable.

- 25 Forma del vehículo

- 30 Tal como se mencionó anteriormente en el presente documento, el vehículo puede mezclarse con uno o más principios activos, es decir el principio activo puede incorporarse en los gránulos, etc., o puede añadirse tras la formación por ejemplo de un producto granulado. El principio activo también puede estar presente en una forma recubierta y/o microencapsulada o incrustado en una matriz, o en una forma que permita la liberación controlada del principio activo.

Composiciones

- 35 Tal como se mencionó anteriormente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración oral que comprende uno o más principios activos y una goma gellan dispuesta en una configuración que permite una difusión óptima del agua de modo que tras la adición de una cantidad predeterminada de un medio acuoso, sin la necesidad de aplicar fuerzas de cizallamiento u otras fuerzas de mezclado, en el plazo de un periodo de tiempo de 5 minutos o menos, la composición se hincha y/o gelifica y siendo la textura de la composición hinchada similar a la de un flan blando y teniendo una viscosidad de al menos aproximadamente 10.000 mPas medida mediante un viscosímetro Brookfield con un husillo LV n.º 4 a 6 rpm y a 20-25°C.

- 40 La composición farmacéutica puede incluir una pluralidad de micropartículas que contienen fármaco. Cada micropartícula porta al menos un principio activo y, opcionalmente, componentes que proporcionan una funcionalidad de enmascaramiento del sabor y/o de liberación controlada. Las micropartículas pueden producirse usando microencapsulación conocida o mediante la integración en una matriz o mediante cristalización. Las partículas pueden fragmentarse adicionalmente para reducir el tamaño de partícula. También se dan a conocer aquellas en las que las partículas son pequeñas como para ser imperceptibles o casi imperceptibles para el paciente, de manera visual y/o táctil, en particular en la lengua. También se dan a conocer aquellas en las que el tamaño de partícula es inferior a 500 micrómetros y mejor inferior a 200 micrómetros. Sin embargo, si la retención en la boca de incluso unas pocas partículas tras unos pocos minutos no se desea (porque, por ejemplo, el sabor que está enmascarándose se fuga), las partículas no deberían ser menores de 100 micrómetros para que no se retengan en grietas en la boca o entre las papilas gustativas en la lengua, a menos que la cohesión del vehículo semisólido garantice que todas las partículas se tragan con el vehículo.

También se dan a conocer principios activos que no requieren liberación controlada o enmascaramiento del sabor,

5 debido a problemas de estabilidad, en particular hidrólisis, no pueden formularse en formas farmacéuticas que contienen agua; también el enfoque puede ser útil si deben administrarse dosis muy grandes. Una forma farmacéutica puede tener un contenido en agua de como máximo aproximadamente el 5% en peso tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente el 4% en peso, como máximo aproximadamente el 3% en peso, como máximo aproximadamente el 2% en peso, como máximo aproximadamente el 1% en peso o como máximo aproximadamente el 0,5% en peso.

10 La forma farmacéutica puede dispensarse como producto granulado en masa o procesados adicionalmente para dar unidades diferenciadas. Las unidades diferenciadas pueden ser cápsulas o cachets o sobres llenos con una cantidad medida de producto granulado destinados para abrirse y verter el contenido en una cantidad medida de agua. Sin embargo, las cápsulas o cachets o sobres pueden estar fabricados de materiales que se disuelven rápidamente tales como películas poliméricas solubles en agua, materiales textiles tejidos o no tejidos fabricados de materiales solubles en agua tales como algodón de azúcar. Además, las cápsulas o cachets o sobres pueden estar fabricados de polímeros gelificantes tales como los descritos para la mezcla.

15 Las unidades diferenciadas también pueden ser comprimidos destinados para ponerse en una cantidad medida de agua. Al producirse los comprimidos, debe prestarse atención al hecho de que cuanto más compactado esté el material, más difícil será la penetración de agua en la unidad. Por tanto, debe adaptarse el método de producción para los comprimidos. Los métodos de producción pueden incluir calandrado, moldeo, extrusión y compresión a baja presión.

20 También se da a conocer que las unidades diferenciadas pueden estar en forma de una cuchara desechable en la que se fija el producto granulado, normalmente usando una disolución hidrocoloidal como aglutinante y secando. Una unidad de este tipo se ilustra en la figura 1. Para este fin, es extremadamente importante que la forma farmacéutica de las micropartículas que contienen fármaco esté diseñada de modo que se obtenga una textura adecuada de la forma farmacéutica tras la adición de una cantidad predeterminada de un medio acuoso tal como agua sin la necesidad de emplear fuerza de cizallamiento alguna tal como por ejemplo mezclado mecánico o
25 agitación.

En algunos casos, en los que la pureza del agua es un factor importante, tal como cuando la presencia o ausencia de iones dados puede interferir con el proceso de gelificación, puede ser deseable dispensar el agua junto con el producto granulado. En el caso de un sobre, puede dispensarse como una bolsa de plástico de dos compartimentos, conteniendo un compartimento el producto granulado, el otro el agua.

30 Entonces pueden usarse equipos y procedimientos de recubrimiento convencionales para recubrir o tener incrustadas las micropartículas que contienen fármaco, es decir, las partículas o perlas que contienen fármaco. Por ejemplo, puede aplicarse una composición de recubrimiento de liberación retardada usando una paila de recubrimiento, una técnica de pulverización sin aire, equipos de recubrimiento con lecho fluidizado, o similares. Para información detallada relativa a materiales, equipos y procesos para preparar perlas, partículas de fármaco y formas farmacéuticas de liberación retardada, puede hacerse referencia a *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, eds. Lieberman *et al.* (Nueva York: Marcel Dekker, Inc., 1989), y a *Ansel et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 6ª Ed. (Media, PA: Williams & Wilkins, 1995).

Administración (liberación) de fármaco desde la composición

Sistema de hinchamiento controlado:

40 Las formulaciones que consisten en matrices hidrófilas, y desde las que se controla la liberación de fármaco mediante el flujo hacia dentro de moléculas de disolvente y el posterior hinchamiento de la matriz de polímero, se denominan a menudo sistemas de hinchamiento controlado. En estos sistemas, el fármaco se disuelve o dispersa inicialmente en los polímeros vítreos. Tras el contacto con fluidos (prehidratación con agua y/o fluidos biológicos), la matriz de polímero empieza a hincharse y pueden observarse dos fases diferenciadas del polímero: la fase vítrea interna y la fase gomosa hinchada. Las moléculas de fármaco pueden difundirse fuera de la fase gomosa del polímero. Claramente, la liberación del fármaco está controlada por la velocidad y la posición de la superficie de contacto vítrea-gomosa. Un fenómeno muy importante de relajación macromolecular tiene lugar en la superficie de contacto vítrea-gomosa, y afecta significativamente a la liberación del fármaco.

50 Esto se debe al hecho de que la matriz está expuesta a cambios continuos en su estructura y grosor. La capa de gel es una barrera hidrófila que puede controlar la penetración de agua y la difusión del fármaco. Empieza cuando el polímero se hidrata y se hincha. En este caso, las cadenas poliméricas se enredan fuertemente en una red, y la capa de gel es altamente resistente. Sin embargo, al alejarse de esta posición de hinchamiento, la capa de gel pasa a estar progresivamente más hidratada y, cuando se ha acumulado suficiente agua, las cadenas se desenredan y el polímero se disuelve.

En sistemas de matriz, que son también de difusión controlada, el fármaco puede estar o bien disuelto o bien dispersado por toda la red del hidrogel.

- 5 Hay diferentes enfoques para controlar la tasa de liberación desde el sistema de matriz. Algunos de los principales parámetros de formulación, que pueden variarse para ajustar los patrones de liberación resultantes para diseñar un nuevo sistema de liberación controlada oral, pueden incluir:

La carga de fármaco inicial

La solubilidad del API

El tipo de polímeros que forman la matriz

El tipo y la carga de excipientes hidrófilos/hidrófobos

- 10 Mecanismos de liberación para API incorporados en un hidrogel de base primaria:

en el desarrollo de un sistema de administración, deben tenerse en cuenta simultáneamente tres fenómenos significativos (simplificados),

la difusión de agua, fármacos, excipientes y cadenas poliméricas desenredadas,

la hidratación e hinchamiento del polímero,

- 15 la disolución de fármaco, excipientes y polímero.

Además, en una formulación que contiene un API, polímero(s) y excipientes, tres diferentes clases de interacción pueden afectar a la liberación del API: (i) el API puede interactuar con el polímero, (ii) el fármaco puede interactuar con los excipientes, y (iii) los excipientes pueden interactuar con la matriz de polímero(s). La tasa de liberación de API puede controlarse satisfactoriamente controlando estas interacciones.

- 20 La tasa de disolución se ve a menudo influenciada por a) la composición y el nivel de fármacos y otros aditivos dentro de la matriz, y b) la composición y las fuerzas iónicas de electrolitos en el medio de disolución.

- 25 Es posible controlar y/o cambiar la tasa de liberación del fármaco desde el polímero variando por ejemplo las propiedades fisicoquímicas del fármaco activo, excipientes y/o el sistema de polímero. Simplificado extremadamente, la adición de excipientes más solubles en comparación con la solubilidad del API, aumentará en cierta medida la tasa de liberación del sistema de matriz, y al contrario para excipientes más hidrófobos, la tasa de liberación se ralentizará. Cuando se añaden por ejemplo excipientes muy solubles, la red pasa a ser cada vez más porosa tras el agotamiento del fármaco. Por consiguiente, el volumen libre aumenta, y por tanto el desenredamiento del polímero aumenta dando lugar a constantes de difusión mayores y por tanto una disolución más rápida.

- 30 Las propiedades fisicoquímicas de los componentes de la matriz (composición) alterarán las fuerzas intermoleculares, el volumen libre, la temperatura de transición vítrea, y por consiguiente, pueden alterar los mecanismos de transporte.

- 35 En general, la solubilidad de la propia molécula de fármaco gobierna de manera crucial la tasa y el grado de liberación por difusión tanto en el sistema de matriz como los sitios de administración. Para que se produzca la difusión, la primera etapa es humectar el fármaco con agua, seguido por su disolución para permitir que la molécula de fármaco esté disponible en forma molecular. Por tanto, la tasa de liberación neta observada es un efecto acumulativo de la solubilidad del fármaco (influenciado por su estructura, peso molecular, pKa), propiedad del polímero (hidrofilicidad/lipofilicidad, peso molecular, tortuosidad), excipientes (estructura, peso molecular, solubilidad, pKa) y la razón relativa de fármaco/polímero, y excipiente/polímero en la unidad.

Perfiles de disolución/carga inicial

- 40 Diversos factores contribuyen al control global de liberación de fármaco, tal como la solubilidad del fármaco dentro del fluido en masa, la carga de fármaco, el tamaño de la molécula de fármaco y su movilidad dentro de la red polimérica hinchada.

- 45 En el caso de fármacos poco solubles en agua (solubilidad < 1 g de fármaco/100 ml de disolución) o altas cargas iniciales de fármacos moderadamente solubles en agua (1 g de fármaco /10 ml de disolución), el fármaco disuelto y no disuelto coexiste dentro de la composición. Si la cantidad total de fármaco supera la cantidad, que es soluble en

las condiciones reales, supera la cantidad soluble en las condiciones reales, el exceso se considera que no está disuelto y por tanto no está disponible para la difusión.

5 Con la disminución de la solubilidad de fármaco, la diferencia de concentración durante la liberación del fármaco (posición de matriz frente a fluido en masa) disminuye, y por tanto la fuerza impulsora para la difusión del fármaco fuera de la matriz disminuye. En estas condiciones, una disminución de la porosidad de la matriz tras el agotamiento del fármaco (debido a un aumento de la carga de fármaco inicial) tiene probablemente un efecto más pronunciado sobre la tasa de liberación de fármaco absoluta resultante que en el caso de por ejemplo fármacos libremente solubles, y por tanto mayores fuerzas de impulsión de la difusión. Por consiguiente, la carga de fármaco inicial crítica aumenta con la disminución de la solubilidad del fármaco.

10 El efecto de la carga de fármaco inicial del comprimido sobre la cinética de liberación resultante es más complejo en el caso de los fármacos poco solubles en comparación con los fármacos libremente solubles en agua.

15 Con la disminución de la solubilidad del fármaco, la diferencia de concentración durante la liberación del fármaco (posición de matriz frente a fluido en masa) disminuye, y por tanto la fuerza impulsora para la difusión del fármaco fuera de la matriz disminuye. En estas condiciones, una disminución de la porosidad de la matriz tras el agotamiento (debido a un aumento de la carga de fármaco inicial) tiene probablemente un efecto más pronunciado sobre la tasa de liberación de fármaco resultante que en el caso de una mayor solubilidad del fármaco. Por consiguiente, la carga de fármaco inicial (por encima de la cual la tasa de liberación relativa aumenta) aumenta con la disminución de la solubilidad del fármaco. Estos fenómenos no son simples y deben tenerse en cuenta cuando se diseña la nueva formulación.

20 Con respecto a la combinación del vehículo según la presente invención debe observarse si algunos de los fármacos activos o excipientes deseados tienen una solubilidad considerable inferior a la de la goma gellan ya que la sustancia puede reducir la hidratación de la goma gellan. En tales casos, la sustancia debe añadirse a una premezcla de otros componentes, premezcla o combinación preferible que se granula antes de añadir la sustancia con la menor solubilidad. En casos en los que uno de los componentes puede solubilizar la goma gellan, debe
25 usarse el mismo procedimiento con el fin de evitar cualquier solubilización de la goma gellan, que de lo contrario dará como resultado una capacidad de gelificación disminuida.

Tamaños de partícula y granular:

30 Aunque no se requiere, se prefiere que el API, la goma gellan, el/los hidrogel(es) y excipientes estén en forma particulada. Las partículas deben, como regla general, ser de un tamaño tal que la matriz pueda hidratarse suficientemente y de manera uniforme por toda la matriz. Para evitar la segregación, y por consiguiente productos no homogéneos, sería preferible formular con tamaños de partícula uniforme, con la excepción de PVP, siendo también una ventaja tener partículas más pequeñas. Una tamaño granular adecuado debería ser de entre 350-500 μm . Además es una ventaja sellar el material tras fijar las unidades diferenciadas en un dispositivo de administración. La fijación se realiza fácilmente pulverizando el dispositivo con un pegamento para adherir la unidad diferenciada al
35 dispositivo. Tal pegamento puede producirse mezclando un líquido volátil con un aglutinante hasta que se consigue una disolución transparente, y la formulación se transfiere, por ejemplo mediante un bote de aerosol, al dispositivo, tal como una cuchara, el líquido volátil se evapora de la cuchara en un horno, y por tanto la superficie del dispositivo es pegajosa.

40 El grosor de capa de las mezclas aplicadas varía enormemente y depende del método de procesamiento o la cantidad de sustancias adicionales. El grosor oscila entre 1-100 μm , preferiblemente entre 10-50 μm . Esto corresponde a una aplicación de aglutinante del 0,1-5% en peso

45 La dosis deseada de la formulación que debe aplicarse al dispositivo se pesa por separado y se distribuye presionando los gránulos contra la cuchara con un tapón para dar una capa delgada. El grosor de capa dependerá de la formulación, pero de manera preferible será de aproximadamente 2 mm de altura en el fondo y lados de la cuchara. El pegamento adhiere el material al dispositivo. Cuando la composición se aplica al dispositivo, el pegamento puede estar en forma líquida o en disolución seleccionado del grupo que consiste en alcoholes sacáricos, azúcares, polivinilpirrolidona (PVP), gomas. Pueden emplearse otros aglutinantes. Normalmente, el aglutinante está disuelto en un disolvente volátil. Tal como se deduce de los ejemplos en el presente documento, un agente adhesivo o pegamento especialmente adecuado comprende una mezcla de PVP y glicerol.

50 La composición de la invención puede dispensarse en cualquier dispositivo adecuado. Preferiblemente el dispositivo está fabricado de un material adecuado tal como un material a base de plástico o vidrio o metal, preferiblemente un material desechable. Con el fin de adherirse al dispositivo, se prefiere que el dispositivo tenga una superficie cóncava. Las cucharas o dispositivos que tienen una forma y función similares son adecuados en el presente contexto.

Principios activos

En una realización específica el vehículo según la invención comprende uno o más principios activos. El principio activo puede estar presente en una mezcla con el vehículo, puede estar presente en el producto granulado que comprende el agente de hinchamiento y/o gelificante, puede estar presente en forma microencapsulada o incrustado en una matriz, y/o puede estar presente en una forma que permite la liberación controlada del principio activo.

“Sustancias farmacológicas” o “principios activos” según la presente invención incluyen principios activos de manera terapéutica, profiláctica y/o diagnóstica distribuibles sistémicamente, vitaminas, minerales, complementos dietéticos, así como principios activos no distribuibles sistémicamente. Los principios activos de manera terapéutica, profiláctica y/o diagnóstica pueden incluir, sin limitación, antiácidos, analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, laxantes, anorexígenos, antihistamínicos, antiasmáticos, antidiuréticos, antiflatulentos, agentes antiataquecosos, antiespasmódicos, sedantes, antihiperactivos, antihipertensores, tranquilizantes, descongestivos, beta-bloqueantes y combinaciones de los mismos. También se abarcan por las expresiones “sustancias farmacológicas” y “principios activos” los fármacos y principios activos farmacéuticos descritos en la patente estadounidense de Mantelle n.º 5.234.957 incluyendo 18 a 21.

Con respecto a las dosificaciones individuales del principio activo que va a incorporarse en la forma farmacéutica novedosa estas seguirán las recomendaciones generales conocidas por el experto y se calculan generalmente basándose en el peso corporal o la superficie corporal, especialmente para niños, y la dosificación diaria puede dividirse naturalmente en varias dosificaciones según los regímenes de tratamiento convencionales para el principio activo en cuestión. Dependiendo de la cantidad real, una dosificación puede estar presente en una única cuchara o dispositivo de dosificación similar o en varias cucharas para ingerirse. Alternativamente, la dosificación real puede medirse basándose en el contenido por volumen de un producto preparado previamente similar dosificando desde botellas de mezclas empleadas generalmente con formulaciones líquidas.

El principio activo administrado puede ser cualquier compuesto que es adecuado para la administración de fármacos orales; ejemplos de las diversas clases de principios activos que pueden administrarse usando las presentes formas farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a: agentes analgésicos; agentes anestésicos; agentes antiartríticos; fármacos respiratorios; agentes anticancerígenos; anticolinérgicos; anticonvulsivantes; antidepresivos; agentes antidiabéticos; antidiarreicos; antihelmínticos; antihistamínicos; agentes antihiperlipidémicos; agentes antihipertensores; agentes antiinfecciosos tales como antibióticos y agentes antivirales; agentes antiinflamatorios; preparaciones antiataquecosas; antieméticos; agentes antineoplásicos; fármacos antiparkinsonismo; antipruriginosos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; agentes antituberculosos; agentes antiulcerosos y otros agentes gastrointestinalmente activos; agentes antivirales; ansiolíticos; supresores del apetito; fármacos para el trastorno de hiperactividad por déficit de la atención (THDA) y trastorno por déficit de la atención (TDA); preparaciones cardiovasculares incluyendo bloqueantes de los canales de calcio, agentes del SNC y vasodilatadores; beta-bloqueantes y agentes antiaritmicos; estimulantes del sistema nervioso central; preparaciones para la tos y el resfriado, incluyendo descongestivos; diuréticos; materiales genéticos; remedios a base de hierbas; hormonolíticos; hipnóticos; agentes hipoglucemiantes; agentes inmunosupresores; inhibidores de leucotrienos; inhibidores mitóticos; relajantes musculares; antagonistas de los narcóticos; agentes nutritivos, tales como vitaminas, aminoácidos esenciales y ácidos grasos; parasimpaticolíticos; fármacos peptídicos; psicoestimulantes; sedantes; esteroides; simpaticomiméticos; y tranquilizantes.

Varios fármacos conocidos son sustancialmente insolubles o sólo ligeramente solubles en agua y por consiguiente difíciles de formular en disoluciones y suspensiones para la administración a niños, ancianos u otros sujetos que tienen dificultades para tragar y tales fármacos son por tanto de particular interés según la presente invención e incluyen, a modo de ejemplo, los siguientes:

Principios gastrointestinalmente activos. Principios gastrointestinalmente activos son fármacos particularmente preferidos que pueden administrarse usando las presentes formas farmacéuticas. Estos tipos de fármacos incluyen agentes para inhibir la secreción de ácido gástrico, tal como los antagonistas de receptor H. sub.2 cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina, los inhibidores de H. sup.+, K. sup.+ATPasa (también denominados “inhibidores de la bomba de protones”) omeprazol y lansoprazol, y antiácidos tales como carbonato de calcio, hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio. También se incluyen dentro de este grupo general los agentes para tratar la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), tal como metronidazol, tinidazol, amoxicilina, claritromicina, tetraciclina, tianfenicol y compuestos de bismuto (por ejemplo, subcitrate de bismuto y subsalicilato de bismuto). Otros principios gastrointestinalmente activos que pueden administrarse usando las presentes formas farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, pentagastrina, carbenoxolona, polisacáridos sulfatados tales como sucralfato, prostaglandinas tales como misoprostol, y antagonistas muscarínicos tales como pirenzepina y telenzepina. Adicionalmente se incluyen agentes antidiarreicos, agentes antieméticos y agentes procinéticos tales como ondansetron, granisetron, metoclopramida, clorpromazina, perfenazina, proclorperazina, prometazina, tietilperazina, triflupromazina, domperidona, trimetobenzamida, cisaprida, motilina, loperamida, difenoxilato y octreotida.

Agentes antimicrobianos. Éstos incluyen: antibióticos de quinolona tales como ácido nalidíxico, y particularmente

antibióticos de quinolona fluorados tales como ciprofloxacino, clinafloxacino, enoxacino, gatifloxacino, grepafloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino, pefloxacino, esparfloxacino y trovafloxacino; antibióticos de tetraciclina y compuestos relacionados (clortetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina, metaciclina, doxiciclina, minociclina, rolitetraciclina); antibióticos de macrólidos tales como eritromicina, claritromicina y azitromicina; antibióticos de estreptogramina tales como quinupristina y dalfopristina; antibióticos de beta-lactama, que incluyen penicilinas (por ejemplo, penicilina G, penicilina VK), penicilinas antiestafilocócicas (por ejemplo, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina y oxacilina), penicilinas de espectro ampliado (por ejemplo, aminopenicilinas tales como ampicilina y amoxicilina, y las penicilinas antipseudomonas tales como carbenicilina), y cefalosporinas (por ejemplo, cefadroxilo, cefepima, cefalexina, cefazolina, cefoxitina, cefotetán, cefuroxima, cefotaxima, ceftazidima, y ceftriaxona), y carbapenems tales como imipenem, meropenem y aztreonam; antibióticos aminoglicósidos tales como estreptomina, gentamicina, tobramicina, amikacina y neomicina; antibióticos glicopeptídicos tales como teicoplanina; antibióticos de sulfonamida tales como sulfacetamida, sulfabenzamida, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfamerazina, sulfametazina, sulfametizol y sulfametoxazol; antimicobacterianos tales como isoniazida, pirazina, rifabutina, etambutol, pirazinamida, etionamida, aminosalicílico y cicloserina; agentes antifúngicos sistémicos tales como itraconazol, ketoconazol, fluconazol y anfotericina B; agentes antivirales tales como aciclovir, fanciclovir, ganciclovir, idoxuridina, sorivudina, trifluridina, valaciclovir, vidarabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, zidovudina, amantadina, interferón alfa, ribavirina y rimantadina; y diversos agentes antimicrobianos tales como cloranfenicol, espectinomicina, polimixina B (colistina), bacitracina, nitrofurantoina, metenamina mandelato y metenamina hipurato.

20 Agentes antidiabéticos. Éstos incluyen, a modo de ejemplo, acetoexamida, clorpropamida, ciglitazona, gliclazida, glipizida, glucagón, gliburida, miglitol, pioglitazona, tolazamida, tolbutamida, triampterinina y troglitazona.

25 Analgésicos. Agentes analgésicos no opioides incluyen apazona, etodolaco, difenpiramida, indometacina, meclofenamato, ácido mefenámico, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam y tolmetina; los analgésicos opioides incluyen alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, drocode, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno, sufentanilo y tramadol.

30 Agentes antiinflamatorios. Los agentes antiinflamatorios incluyen los agentes antiinflamatorios no esteroideos, por ejemplo, los derivados de ácido propiónico como ketoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, benoxaprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, suprofeno, alminoprofeno, butibufeno y fenbufeno; apazona; diclofenaco; difenpiramida; diflunisal; etodolaco; indometacina; ketorolaco; meclofenamato; nabumetona; fenilbutazona; piroxicam; sulindaco; y tolmetina. Los agentes antiinflamatorios esteroideos incluyen hidrocortisona, 21-monoésteres de hidrocortisona (por ejemplo, 21-acetato de hidrocortisona, 21-butilato de hidrocortisona, 21-propionato de hidrocortisona, 21-valerato de hidrocortisona, etc.), 17,21-diésteres de hidrocortisona (por ejemplo, 17,21-diacetato de hidrocortisona, 17-acetato-21-butilato de hidrocortisona, 17,21-dibutilato de hidrocortisona, etc.), alclometasona, dexametasona, flumetasona, prednisolona y metilprednisolona.

35 Agentes anticonvulsivantes. Los fármacos anticonvulsivantes (anticonvulsivos) adecuados incluyen, a modo de ejemplo, azetazolamida, carbamazepina, clonazepam, clorazepato, etosuximida, etofina, felbamato, lamotrigina, mefenitoína, mefobarbital, fenitoína, fenobarbital, primidona, trimetadiona, vigabatrina, topiramato y las benzodiazepinas. Las benzodiazepinas, tal como se conoce bien, son útiles para varias indicaciones, incluyendo ansiedad, insomnio y náuseas.

40 Estimulantes respiratorios y del SNC. Los estimulantes respiratorios y del SNC también abarcan varios agentes activos. Éstos estimulantes incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: xantinas tales como cafeína y teofilina; anfetaminas tales como anfetamina, clorhidrato de benzfetamina, dextroanfetamina, sulfato de dextroanfetamina, levanfetamina, clorhidrato de levanfetamina, metanfetamina y clorhidrato de metanfetamina; y diversos estimulantes tales como metilfenidato, clorhidrato de metilfenidato, modafinilo, pemolina, sibutramina y clorhidrato de sibutramina.

45 Agentes neurolépticos. Los fármacos neurolépticos incluyen fármacos antidepresivos, fármacos antimaníacos y agentes antipsicóticos, incluyendo los fármacos antidepresivos (a) los antidepresivos tricíclicos tales como amoxapina, amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina y trimipramina, (b) los inhibidores de la recaptación de serotonina citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina y venlafaxina, (c) inhibidores de monoamina oxidasa tales como fenelzina, tranilcipromina y (-)-selegilina, y (d) otros antidepresivos "atípicos" tales como nefazodona, trazodona y venlafaxina, e incluyendo los agentes antimaníacos y antipsicóticos (a) fenotiazinas tales como acetofenazina, maleato de acetofenazina, clorpromazina, clorhidrato de clorpromazina, flufenazina, clorhidrato de flufenazina, enantato de flufenazina, decanoato de flufenazina, mesoridazina, besilato de mesoridazina, perfenazina, tioridazina, clorhidrato de tioridazina, trifluoperazina y clorhidrato de trifluoperazina, (b) tioxantenos tales como clorprotixeno, tiotixeno y clorhidrato de tiotixeno, y (c) otros fármacos heterocíclicos tales como carbamazepina, clozapina, droperidol, haloperidol, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina, molindona, clorhidrato de molindona, olanzapina, pimozida, quetiapina, risperidona y sertindol.

Los agentes hipnóticos y sedantes incluyen clometiazol, etinamato, etomidato, glutetimida, meprobamato,

metiprilona, zolpidem y barbituratos (por ejemplo, amobarbital, apropiobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, tiopental).

5 Los ansiolíticos y tranquilizantes incluyen benzodiazepinas (por ejemplo, alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, demoxepam, diazepam, estazolam, flumazenil, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam), buspirona, clordiazepóxido y droperidol.

10 Agentes anticancerígenos, incluyendo agentes antineoplásicos: paclitaxel, docetaxel, camptotecina y sus análogos y derivados (por ejemplo, 9-aminocamptotecina, 9-nitrocampotecina, 10-hidroxi-camptotecina, irinotecán, topotecán, 20-O-.beta.-glucopiranosil-camptotecina), taxanos (bacatinas, cefalonamina y sus derivados), carboplatino, cisplatino, interferón-.alfa..sub.2A, interferón-.alfa..sub.2B, interferón-.alfa..sub.N3 y otros agentes de la familia del interferón, levamisol, altretamina, cladribina, tretinoína, procarbazona, dacarbazina, gemcitabina, mitotano, asparaginasa, porfímero, mesna, amifostina, inhibidores mitóticos incluyendo derivados de podofilotoxina tales como tenipósido y etopósido y alcaloides de la vinca tales como vinorelbina, vincristina y vinblastina.

15 Agentes antihiperlipidémicos. Los agentes hipolipemiantes, o “agentes hiperlipidémicos,” incluyen inhibidores de HMG-CoA reductasa tales como atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina y cerivastatina, y otros agentes hipolipemiantes tales como clofibrato, fenofibrato, gemfibrozilo y tacrina.

20 Agentes antihipertensores. Éstos incluyen amlodipino, benazepril, darodipino, diltiazem, diazóxido, doxazosina, enalapril, eposartán, losartán, valsartán, felodipino, fenoldopam, fosinopril, guanabenz, guanadrel, guanetidina, guanfacina, hidralazina, metirosina, minoxidil, nicardipina, nifedipina, nisoldipina, fenoxibenzamina, prazosina, quinapril, reserpina y terazosina.

25 Preparaciones cardiovasculares. Las preparaciones cardiovasculares incluyen, a modo de ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tales como enalapril, 1-carboximetil-3-(1-carboxi-3-fenil-(1S)-propilamino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-(3S)-1-benzazepin-2-ona, ácido amino-1-carboxi-1S-pentil)amino-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-3S-1H-1-benzazepin-1-acético o monohidrato del ácido 3-(1-etoxicarbonil-3-fenil-(1S)-propilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-(3S)-benzazepin-1-acético; glicósidos cardíacos tales como digoxina y digitoxina; inotrópicos tales como amrinona y milrinona; bloqueantes de los canales de calcio tales como verapamilo, nifedipina, nicardipeno, felodipino, isradipina, nimodipina, bepridil, amlodipino y diltiazem; beta-bloqueantes tales como atenolol, metoprolol; pindolol, propafenona, propranolol, esmolol, sotalol, timolol y acebutolol; antiarrítmicos tales como moricizina, ibutilide, procainamida, quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, tocainida, mexiletina, flecainida, encainida, bretilio y amiodarona; y agentes cardioprotectores tales como dexrazoxano y leucovorina; y vasodilatadores tales como nitroglicerina; y agentes diuréticos tales como hidroclorotiazida, furosemida, bumetanida, ácido etacrínico, torsemida, azosemida, muzolimina, piretanida y tripamida.

35 Agentes antivirales. Los agentes antivirales que pueden administrarse usando las presentes formas farmacéuticas incluyen los agentes antiherpéticos aciclovir, famciclovir, foscarnet, ganciclovir, idoxuridina, sorivudina, trifluridina, valaciclovir y vidarabina; los agentes antirretrovirales didanosina, estavudina, zalcitabina y zidovudina; y otros agentes antivirales tales como amantadina, interferón alfa, ribavirina y rimantadina.

40 Esteroides sexuales. Los esteroides sexuales incluyen, ante todo, progestágenos tales como acetoxipregnenolona, alilestrenol, acetato de anagestona, acetato de clormadinona, ciproterona, acetato de ciproterona, desogestrel, dihidrogestrona, dimetisterona, etisterona (17.alfa.-etiniltestosterona), diacetato de etinodiol, acetato de flurogestona, gestodeno, hidroxiprogesterona, acetato de hidroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, hidroximetilprogesterona, acetato de hidroximetilprogesterona, 3-cetodesogestrel, levonorgestrel, linestrenol, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, megestrol, acetato de megestrol, acetato de melengestrol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretisterona, acetato de noretisterona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, norgestrienona, normetisterona y progesterona. También se incluyen dentro de esta clase general los estrógenos, por ejemplo: estradiol (es decir, 1,3,5-estratrieno-3,17.beta.-diol, o “17.beta.-estradiol”) y sus ésteres, incluyendo valerato, cipionato, heptanoato, decanoato, acetato, diacetato y benzoato de estradiol; 17.alfa.-estradiol; etinilestradiol (es decir, 17.alfa.-etinilestradiol) y ésteres y éteres de los mismos, incluyendo 3-acetato de etinilestradiol y 3-benzoato de etinilestradiol; succinato de estriol y estriol; fosfato de poliestrol; estrona y sus ésteres y derivados, incluyendo acetato de estrona, sulfato de estrona y sulfato de piperazinaestrona; quinestról; mestranol; y estrógenos equinos conjugados. Los agentes androgénicos, también incluidos dentro de la clase general de esteroides sexuales, son fármacos tales como los andrógenos que se producen de manera natural androsterona, acetato de androsterona, propionato de androsterona, benzoato de androsterona, androstenodiol, 3-acetato de androstenodiol, 17-acetato de androstenodiol, 3,17-diacetato de androstenodiol, 17-benzoato de androstenodiol, 3-acetato-17-benzoato de androstenodiol, androstenodiona, dehidroepiandrosterona (DHEA; también denominada “prasterona”), sulfato de dehidroepiandrosterona sódica, 4-dihidrotestosterona (DHT; también denominada “estanolona”), 5.alfa.-dihidrotestosterona, dromostanolona, propionato de dromostanolona, etilestrenol, fenpropionato de nandrolona, decanoato de nandrolona, furilpropionato de nandrolona, ciclohexanopropionato de nandrolona, benzoato de nandrolona, ciclohexanocarboxilato de nandrolona, oxandrolona, estanozolol y testosterona; ésteres de

testosterona y 4-dihidrotestosterona farmacéuticamente aceptables, normalmente ésteres formados a partir del grupo hidroxilo presente en la posición C-17, incluyendo, pero sin limitarse a, los ésteres de enantato, propionato, cipionato, fenilacetato, acetato, isobutirato, buclato, heptanoato, decanoato, undecanoato, caprato e isocaprato; y derivados de testosterona farmacéuticamente aceptables tales como metiltestosterona, testolactona, oximetolona y fluoximesterona.

Agonistas y antagonistas de receptores muscarínicos. los agonistas de receptores muscarínicos incluyen, a modo de ejemplo: ésteres de colina tales como acetilcolina, metacolina, carbacol, betanecol (carbamilmetilcolina), cloruro de betanecol, alcaloides naturales colinomiméticos y análogos sintéticos de los mismos, incluyendo pilocarpina, muscarina, McN-A-343 y oxotremorina. Los antagonistas de receptores muscarínicos son generalmente alcaloides de belladona o análogos sintéticos o semisintéticos de los mismos, tales como atropina, escopolamina, homatropina, metilbromuro de homatropina, ipratropio, metantelina, metescopolamina y tiotropio.

Fármacos peptídicos. Los fármacos de peptidilo incluyen las hormonas de peptidilo activina, amilina, angiotensina, péptido natriurético auricular (ANP), calcitonina, péptido relacionado con el gen de calcitonina, péptido flanqueante N-terminal de calcitonina, factor neurotrófico ciliar (CNTF), corticotropina (hormona de adrenocorticotropina, ACTH), factor liberador de corticotropina (CRF o CRH), factor de crecimiento epidérmico (EGF), hormona foliculoestimulante (FSH), gastrina, péptido inhibidor de gastrina (GIP), péptido liberador de gastrina, factor liberador de gonadotropina (GnRF o GNRH), factor de liberación de la hormona de crecimiento (GRF, GRH), gonadotropina coriónica humana (CHh), inhibina A, inhibina B, insulina, hormona luteinizante (LH), hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), hormona estimulante de .alfa.-melanocito, hormona estimulante de .beta.-melanocito, hormona estimulante de .gamma.-melanocito, melatonina, motilina, oxitocina (pitocina), polipéptido pancreático; hormona paratiroidea (PTH), lactógeno placentario, prolactina (PRL), factor inhibidor de la liberación de prolactina (PIF), factor liberador de prolactina (PRF), secretina, somatotropina (hormona del crecimiento, GH), somatostatina (SIF, factor inhibidor de la liberación de la hormona del crecimiento, GIF), tiotropina (hormona estimuladora del tiroides, TSH), factor liberador de tiotropina (TRH o TRF), tiroxina, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y vasopresina. Otros fármacos de peptidilo son las citocinas, por ejemplo, factor estimulante de colonias 4, factor neurotrófico de unión a heparina (HBNF), interferón- α , interferón .alfa.-2a, interferón .alfa.-2b, interferón .alfa.-n3, interferón-.beta., etc., interleucina-1, interleucina-2, interleucina-3, interleucina-4, interleucina-5, interleucina-6, etc., factor de necrosis tumoral, factor de necrosis tumoral-.alfa., factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de macrófagos, midkine (MD) y timopoyetina. Todavía otros fármacos de peptidilo que pueden administrarse ventajosamente usando los presentes sistemas incluyen endorfinas (por ejemplo, dermorfina, dinorfina, alfa.-endorfina, .beta.-endorfina, .gamma.-endorfina, .sigma.-endorfina, [Leu.sup.5]encefalina, [Met.sup.5] encefalina, sustancia P), cininas (por ejemplo, potenciador de bradixinina B, potenciador de bradixinina C, calidina), análogos de LHRH (por ejemplo, busirelina, desloreline, fertirelina, goserelina, histrelina, leuprolida, lutrelina, nafarelina, triptorelina), y los factores de coagulación, tales como .alfa..sub.1-antitripsina, .alfa..sub.2-macroglobulina, antitrombina III, factor I (fibrinógeno), factor II (protrombina), factor III (protrombina tisular), factor V (proacelerina), factor VII (proconvertina), factor VIII (globulina antihemofílica o AHG), factor IX (factor de Christmas, componente tromboelastínico del plasma o PTC), factor X (factor de Stuart-Power), factor XI (antecedente tromboelastínico del plasma o PTA), factor XII (factor de Hageman), cofactor de heparina II, calicreína, plasmina, plasminógeno, precalicreína, proteína C, proteína S y trombosmodulina, y combinaciones de los mismos.

También puede administrarse material genético usando las presentes formas farmacéuticas, por ejemplo, ácidos nucleicos, ARN, ADN, ARN recombinante, ADN recombinante, ARN antisentido, ADN antisentido, ribozimas, ribooligonucleótidos, desoxirribonucleótidos, ribooligonucleótidos antisentido y desoxirribonucleótidos antisentido. Los genes representativos incluyen aquéllos que codifican para factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento de fibroblasto, Bcl-2, regulador transmembrana de fibrosis quística, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento humano, eritropoyetina, factor de necrosis tumoral e interleucina-2, así como genes de histocompatibilidad tales como HLA-B7.

En una realización preferida para un producto pediátrico y su uso según la invención, el fármaco activo se selecciona de abacavir; acetazolamida; adefovir; albuterol; albuterol; alendronato; almotriptán; alosetron; alprazolam; amiodarona; amlexanox; amlodipino; la combinación de amlodipino/benazepril; lactato de amonio; anfetamina (incluyendo sales mixtas); amprenavir; anagrelida; anastrozol; argatroban; aripiprazol; atazanavir; atomoxetina; atorvastatina; la mezcla de atovacuona/proguanil; azelastina; baclofén; balsalazida; beclometasona; beclometasona; benazepril; betametasona; betaxolol; betaxolol; bicalutamida; bisoprolol; brimonidina; brinzolamida; budesonida; bupropion; buspirona; busulfán; C-urea; calcitriol; candesartán; carboplatino; carteolol, carvedilol; caspofungina; celecoxib; cerivastatina; cetirizina; cilostazol; cimetidina; ciprofloxacino; ciprofloxacino; cisatracurio; citalopram; clopidogrel; colesevelam; cromoglicato; cromoglicato; citarabina; desflurano; desloratadina; dexrazoxano; diclorfenamida; didanosina; dorzolamida, efavirenz; eletriptán; emtricitabina; enalapril; enfuvirtida (T-20); enoxaparina; epirubicina; eplerenona; ertapenem, esmolol; esomeprazol; etodolaco; famciclovir; famotidina; felodipino; fenoldopam; fentanilo; fentanilo; fexofenadina; fluconazol; fludarabina, fluocinolona; fluoxetina; fluticasona; fluvastatina; fluvoxamina; formoterol; fosinopril; fosfenitoína; fulvestrant; gabapentina; gatifloxacino; gatifloxacino; gemcitabina; gemtuzumab; gentamicina; glatirámico; glimepirida; glipizida/metformina; gliburida/metformina;

granisetrón; hidrocortisona, hidroxiurea; ibuprofeno; ibuprofeno/pseudoefedrina; imatinib; imiquimod; indinavir; insulina glargina; irbesartán; irinotecán; isotretinoína; itraconazol; ketoconazol, ketorolaco; labetalol; lamivudina, lamotrigina; lansoprazol; leflunomida; levalbuterol; levetiracetam; levobetaxolol; levobunolol; levofloxacino; levofloxacinol; linezolid; lisinopril; lisinopril; lopinavir/ritonavir; loratadina; losartán; lovastatina; mesalamina; metformina; metazolamida; metilfenidato; metipranolol; metoprolol; midazolam; milrinona; minoxidil; mirtazapina; modafinilo; moexipril; mometasona; montelukast; morfina; moxifloxacino; nabumetona; nateglinida; nefazodona; nelfinavir; nevirapina; nicotina; nizatidina; norfloxacino; norgestimato/etinilestradiol; octreotida; ofloxacino; olanzapina; olmesartán; omeprazol; ondansetrón; orlistat; oseltamivir; oxaprozina; oxcarbazepina; oxibutinina; oxibutinina; oxycodona; pantoprazol; paricalcitol; paroxetina; pegvisomant; pemirolast; pimecrolímús; pioglitazona; pravastatina; propofol; quetiapina fumerato; quinapril; rabeprazol; ramipril; ranitidina; remifentanilo, repaglinida; ribavirina/interferón alfa-2b, recombinante, rifapentina; risedronato; risperidona; ritonavir; rocuronio; rofecoxib; ropivacaína; rosiglitazona; rosiglitazona; salmeterol; saquinavir; sertralina; sevelamer; sevoflurano; sibutramina; sildenafil; simvastatina; sirolímús; complejo de gluconato férrico de sodio; sotalol; estavudina; sumatriptán; tacrolímús; tamoxifeno; temozolomida; tenofovir; terbinafina; testosterona; timolol; tolterodina; topiramato; topotecán; tramadol; valaciclovir; valganciclovir, valproato; valsartán; venlafaxina, verapamil; vinorelbina; voriconazol; zafirlukast; zanamivir; ziprasidona; ácido zoledrónico; zolmitriptán; zonisamida.

Tal como se da a conocer en la patente estadounidense de Mantelle n.º F.234.957:

1. Agentes antiinflamatorios analgésicos tales como acetaminofen, aspirina, ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de colina, glicol-salicilato, 1-mentol, alcanfor, ácido mefenámico, ácido flufenámico, indometacina, diclofenaco, alclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, pranoprofeno, fenoprofeno, sulindaco, fenbufeno, clidanac, flurbiprofeno, indoprofeno, ácido protizídico, fentiazac, tolmetina, ácido tiaprofénico, bendazac, bufexamac, piroxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, clofezona, pentazocina, mepirizol y similares;

2. Fármacos que tienen una acción sobre el sistema nervioso central, por ejemplo sedantes, hipnóticos, agentes antiansiedad, analgésicos y anestésicos, tales como cloral, buprenorfina, naloxona, haloperidol, flufenazina, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, amobarbital, ciclobarbital, codeína, lidocaína, tetracaína, diclonina, dibucaína, cocaína, procaína, mepivacaína, bupivacaína, etidocaína, prilocaína, benzocaína, fentanilo, nicotina y similares;

3. Agentes antihistamínicos o antialérgicos tales como difenhidramina, dimenhidrinato, perfenazina, triprolidina, pirlamina, clorciclizina, prometazina, carbinoxamina, tripeleennamina, bromfeniramina, hidroxizina, ciclizina, meclizina, clorprenalina, terfenadina, clorfeniramina y similares;

4. Agentes antiinflamatorios acetónidos, tales como hidrocortisona, cortisona, dexametasona, fluocinolona, triamcinolona, medrisona, prednisolona, flurandrenolida, prednisona, halcinonida, metilprednisolona, fludrocortisona, corticosterona, parametasona, betametasona, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, fenbufeno, flurbiprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, suprofen, indometacina, piroxicam, aspirina, ácido salicílico, diflunisal, salicilato de metilo, fenilbutazona, sulindaco, ácido mefenámico, meclofenamato de sodio, tolmetina y similares;

5. Esteroides tales como esteroides androgénicos, tales como testosterona, metiltestosterona, fluoximesterona, estrógenos tales como estrógenos conjugados, estrógenos esterificados, estropipato, 17-.beta. estradiol, valerato de 17-.beta. estradiol, equilina, mestranol, estrona, estriol, 17-.beta. etinilestradiol, dietilestilbestrol, agentes progestacionales, tales como progesterona, 19-norprogesterona, noretindrona, acetato de noretindrona, melengestrol, clormadinona, etisterona, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, diacetato de etinodiol, noretinodrel, 17-.alfa. hidroxiprogesterona, didrogesterona, dimetisterona, etinilestrenol, norgestrel, demegestona, promegestona, acetato de megestrol y similares;

6. Agentes respiratorios tales como teofilina y agonistas .beta..sub.2-adrenérgicos, tales como albuterol, terbutalina, metaproterenol, ritodrina, carbuterol, fenoterol, quinterenol, rimiterol, solmefamol, soterenol, tetroquinol y similares;

7. Simpaticomiméticos tales como dopamina, norepinefrina, fenilpropanolamina, fenilefrina, pseudoefedrina, anfetamina, propilhexedrina, arecolina y similares;

8. Anestésicos locales tales como benzocaína, procaína, dibucaína, lidocaína y similares;

9. Agentes antimicrobianos incluyendo agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antimicóticos y agentes antivirales; tetraciclinas tales como oxitetraciclina, penicilinas, tales como ampicilina, cefalosporinas tales como cefalotina, aminoglicósidos, tales como kanamicina, macrólidos tales como eritromicina, cloranfenicol, yoduros, nitrofrantoína, nistatina, anfotericina, fradiomicina, sulfonamida, pirrolnitrina, clotrimazol, miconazol cloranfenicol, sulfacetamida, sulfametazina, sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametizol y sulfisoxazol; antivirales, incluyendo idoxuridina; claritromicina; y otros antiinfecciosos incluyendo nitrofurazona, y similares;

10. Agentes antihipertensores tales como clonidina, alfa.-metildopa, reserpina, sirosingopina, rescinamina, cinarizina, hidrazina, prazosina y similares;
11. Diuréticos antihipertensores tales como clorotiazida, hidroclorotrazida, bendroflumetazida, triclormetiazida, furosemida, tripamida, metilclotiazida, penfluzida, hidrotiacida, espironolactona, metolazona y similares;
- 5 12. Cardiotónicos tales como digitálicos, ubidecarenona, dopamina y similares;
13. Vasodilatadores coronarios tales como nitratos orgánicos tales como nitroglicerina, dinitrato de isosorbitol, tetranitrato de eritritol, y tetranitrato de pentaeritritol, dipiridamol, dilazep, trapidil, trimetazidina y similares;
14. Vasoconstrictores tales como dihidroergotamina, dihidroergotoxina, y similares;
15. Beta.-bloqueantes o agentes antiarrítmicos tales como timolol, pindolol, propranolol y similares;
- 10 16. Antagonistas de calcio y otros agentes de órganos circulatorios, tales como aptopril, diltiazem, nifedipina, nicardipina, verapamil, benciclano, tartarato de ifenprodilo, molsidomina, clonidina, prazosina y similares;
17. Anticonvulsivantes tales como nitrazepam, meprobamato, fenitoína y similares;
18. Agentes para el vértigo tales como isoprenalina, betahistina, escopolamina y similares;
- 15 19. Tranquilizantes tales como reserpina, clorpromazina, y benzodiazepinas antiansiedad tales como alprazolam, clordiazepóxido, clorazepato, halazepam, oxazepam, prazepam, clonazepam, flurazepam, triazolam, lorazepam, diazepam, y similares;
- 20 20. Antipsicóticos tales como fenotiazinas incluyendo tiopropazato, clorpromazina, triflupromazina, mesoridazina, piperracetazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina, trifluoperazina, y otros tranquilizantes principales tales como clorpratixeno, tiotixeno, haloperidol, bromperidol, loxapina, y molindona, así como, aquellos agentes usados a bajas dosis en el tratamiento de náuseas, vómitos, y similares;
- 20 21. Relajantes musculares tales como tolperisona, baclofén, dantroleno sódico, ciclobenzaprina;
22. Fármacos para enfermedad de Parkinson, espasticidad y espasmos musculares agudos tales como levodopa, carbidopa, amantadina, apomorfina, bromocriptina, selegilina (deprenil), clorhidrato de trihexifenidilo, mesilato de benzotropina, clorhidrato de prociclidina, baclofén, diazepam, dantroleno y similares;
- 25 23. Agentes respiratorios tales como codeína, efedrina, isoproterenol, dextrometorfano, orciprenalina, bromuro de ipratropio, ácido cromglicóico y similares;
24. Hormonas o antihormonas no esteroideas tales como corticotropina, oxitocina, vasopresina, hormona salival, hormona tiroidea, hormona suprarrenal, caliceína, insulina, oxendolona y similares;
- 30 25. Vitaminas tales como vitaminas A, B, C, D, E y K y derivados de las mismas, calciferoles, mecobalamina, y similares para uso dermatológico;
26. Agentes antitumorales tales como 5-fluorouracilo y derivados de los mismos, krestina, picibanil, ancitabina, citarabina, y similares;
27. Enzimas tales como lisozima, urocinasa y similares;
- 35 28. Medicinas a base de hierbas o extractos brutos tales como glycyrrhiza, aloe, Sikon (*Lithospermi radix*) y similares;
29. Mióticos tales como pilocarpina, y similares;
30. Agonistas colinérgicos tales como colina, acetilcolina, metacolina, carbacol, betanecol, pilocarpina, muscarina, arecolina y similares;
- 40 31. Agentes de bloqueo colinérgicos antimuscarínicos o muscarínicos tales como atropina, escopolamina, homatropina, metescopolamina, metilbromuro de homatropina, metantelina, ciclopentolato, tropicamida, propantelina, anisotropina, dicitlomina, eucatropina, y similares;

32. Midriáticos tales como atropina, ciclopentolato, homatropina, escopolamina, tropicamida, eucatropina, hidroxianfetamina y similares;
33. Energizantes psíquicos tales como 3-(2-aminopropil)indol, 3-(2-aminobutil)indol y similares,
- 5 34. Agentes humorales tales como las prostaglandinas, naturales y sintéticas, por ejemplo, PGE.sub.1, PGE.sub.2.alfa., y PGF.sub.2.alfa., y el análogo de PGE.sub.1 con misoprostol.
35. Antiespasmódicos tales como atropina, metantelina, papaverina, cinamedrina, metescopolamina y similares.
36. Fármacos antidepresivos, tales como la isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina, imipramina, amitriptilina, trimipramina, doxepina, desipramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina, maprotilina, trazodona y similares.
- 10 37. Antidiabéticos tales como insulina, y fármacos anticancerosos, tales como tamoxifeno, metotrexato y similares.
38. Fármacos anorexígenos, tales como dextroanfetamina, metanfetamina, fenilpropanolamina, fenfluramina, dietilpropión, mazindol, fentermina y similares.
- 15 39. Antialergénicos tales como antazolina, metapirileno, clorfeniramina, pirilamina, feniramina y similares.
40. Descongestivos tales como fenilefrina, efedrina, nafazolina, tetrahidrozolina y similares;
41. Antipiréticos tales como aspirina, salicilamida y similares;
42. Agentes antijaquecosos tales como dihidroergotamina, pizotilina y similares;
- 20 43. Agentes antipalúdicos, tales como las 4-aminoquinolinas, alfa-aminoquinolinas, cloroquina, pirimetamina y similares.
44. Agentes antiulcerosos, tales como misoprostol, omeprazol, emprostilo y similares.
45. Péptidos, tales como el factor del crecimiento y similares.
46. Agentes antiestrógenos o antihormonales, tales como el tamoxifeno o gonadotropina coriónica humana y similares.
- 25 47. Agentes antiulcerosos tales como alantoína, aldioxa, alcloxa, metilsulfato de N-metilescopolamina y similares;
48. Antidiabéticos y similares.

Los fármacos mencionados anteriormente pueden usarse en combinación, si así se requiere. Además, los fármacos anteriores pueden usarse o bien en forma libre o bien, si pueden producir sales, en forma de una sal con un ácido o base adecuada. Si los fármacos tienen un grupo carboxilo, pueden emplearse sus ésteres.

- 30 El ácido mencionado anteriormente puede ser un ácido orgánico, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, o un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico. La base puede ser una base orgánica, por ejemplo, amoníaco, trietilamina, o una base inorgánica, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Los ésteres mencionados anteriormente pueden ser ésteres alquílicos, ésteres arílicos, ésteres aralquílicos y similares.

- 35 En una realización de la invención, el principio activo se selecciona de los siguientes:

Antibacterianos que incluyen metronidazol

Aunque los antibióticos y otros antibacterianos son una clase muy diversa de compuestos, a menudo se clasifican y se tratan en grupos. Pueden clasificarse según su modo de acción o espectro de actividad antimicrobiana, pero generalmente aquéllos con estructuras químicas similares se agrupan juntos.

- 40 Aminoglicósidos

Amikacina, apramicina, arbekacina, astromicina, bekanamicina, dibekacina, dihidroestreptomocina, framacetina,

sulfacarbamida, tetroxoprima, trimetoprima,

Tetraciclinas

Clortetraciclina, demeclociclina, doxiciclina, limeciclina, meclociclina, metaciclina, minociclina, oxitetraciclina, rolitetraciclina, tetraciclina,

5 Diversos antibacterianos

Acediasulfona, ácido arsanílico, avilamicina, bacitracina, bambermicina, carbadox, clorquinaldol, clioquinol, clofocetol, colistina, daptomicina, evernimicina, fosfomicina, furaltadona, fusafungina, ácido fusídico, gramicidina, halquinol, metenammina, linezolid, magaininas, ácido mandélico, mupirocina, nifuroxazida, nifurtoinol, nifurzida, nisina, nitrofurantoína, nitrofurazona, nitroxolina, novobiocina, polimixina b, espectinomicina, sulfamazona, taurolidina, telitromicina, terizidona, ácido tenóico, tiostrepton, tiamulina, trospectomicina, tirotricina, valnemulina, xibornol,

10

Antihelmínticos

Albendazol, dietilcarbamazina, ivermectina, levamisol, mebendazol, niclosamida, oxamniquina, piperazina, praziquantel, pirantel, tiabendazol.

Fármacos antipalúdicos

15 Derivados de 4-metanolquinolina tales como los alcaloides de cinchona y mefloquina. Las 4-aminoquinolinas, tales como cloroquina, hidroxiclороquina y amodiaquina. Las 8-aminoquinolinas tales como primaquina y tafenoquina. Las biguanidas, tales como proguanil y clorproguanil. Las diaminopirimidinas tales como pirimetamina. La diclorobencilidina lumefantrina. Las hidroxinaftoquinonas, tales como atovacuona. Los 9-fenantrenometanoles tales como halofantrina. Las sesquiterpenolactonas tales como artemisinina y sus derivados. Las sulfonamidas sulfadoxina y sulfametopirazina. Las tetraciclinas, tales como doxiciclina y tetraciclina. La lincosamida, clindamicina. Las sulfonas tales como dapsona.

20

Antiprotozoarios

Los compuestos de antimonio incluyendo antimoniato de meglumina y estibogluconato de sodio, las diamidinas aromáticas incluyendo pentamidina, los compuestos de arsénico incluyendo los compuestos pentavalentes acetarsol y triparsamida, y melarsoprol que es trivalente, las dicloroacetamidas incluyendo diloxanida, las hidroxiquinolinas halogenadas incluyendo diyodohidroxiquinolina, los nitrofuranos incluyendo furazolidona, nifuratel y nifurtimox, y los 5-nitroimidazoles incluyendo metronidazol, nimorazol, ornidazol, secnidazol y tinidazol. Otros fármacos incluyen atovacuona, benznidazol, dehidroemetina, eflornitina, mepacrina y suramina.

25

Antivirales

30 Grupos de fármacos antiasmáticos

Agonistas beta y antimuscarínicos.

tales como los compuestos de amonio cuaternario bromuro de ipratropio y bromuro de oxitropio, salmeterol, albuterol, bitolterol, isoetarina, metaproterenol, pirbuterol, terbutalina, isoproterenol, efedrina, epinefrina, salbutamol.

Corticoesteroides.

35 Dipropionato de beclometasona, budesonida turbuhaler, flunisolida, fluticasona, acetónido de triamcinolona.

Antagonistas e inhibidores de leucotrieno.

Zafirlukast, montelukast.

Estabilizadores de mastocitos.

Cromoglicato de sodio y nedocromil sódico.

40 Xantinas.

Teofilina y sus derivados.

Antifúngicos

Flucitossina, griseofulvina, ketoconazol, miconazol.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término vitamina se refiere a sustancias orgánicas traza que se requieren en la dieta. Para los fines de la presente invención, el término vitamina(s) incluye, sin limitación, tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, ácido fólico, vitamina B. sub.12, ácido lipoico, ácido ascórbico, vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K. También están incluidas dentro del término vitamina las coenzimas de las mismas. Las coenzimas son formas químicas específicas de las vitaminas. Las coenzimas incluyen tiamina pirofosfatos (TPP), flavina mononucleótido (FMM), flavina-adenina dinucleótido (FAD),
10 nicotinamida-adenina dinucleótido (NAD), nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato (NADP), coenzima A (CoA), fosfato piridoxal, biocitina, ácido tetrahidrofólico, coenzima B. sub.12, lipoil-lisina, 11-cis-retinal y 1,25-dihidroxicolecalciferol. El término vitamina(s) también incluye colina, carnitina, y alfa, beta y gamma-carotenos.

15 Tal como se usa en esta descripción, el término "mineral" se refiere a sustancias inorgánicas, metales y similares requeridas en la dieta de seres humanos. Por tanto, el término "mineral" tal como se usa en el presente documento incluye, sin limitación, calcio, hierro, zinc, selenio, cobre, yodo, magnesio, fósforo, cromo y similares, y mezclas de los mismos.

20 La expresión "complemento dietético" tal como se usa en el presente documento se refiere a una sustancia, que tiene un efecto nutricional apreciable cuando se administra en cantidades pequeñas. Los complementos dietéticos incluyen, sin limitación, componentes tales como polen de abejas, salvado, germen de trigo, kelp, aceite de hígado de bacalao, ginseng y aceites de pescado, aminoácidos, proteínas y mezclas de los mismos. Tal como se apreciará, los complementos dietéticos pueden incorporar vitaminas y minerales.

25 En general, la cantidad del principio activo incorporado en la forma farmacéutica según la invención puede seleccionarse según principios conocidos de farmacia. Se contempla específicamente una cantidad eficaz de componente farmacéutico. Por la expresión cantidad eficaz, se entiende que, con respecto a por ejemplo compuestos farmacéuticos, se contempla una cantidad eficaz de manera terapéutica, profiláctica y/o de diagnóstico. Una cantidad eficaz es la cantidad de una sustancia farmacológica, que es suficiente para provocar la respuesta terapéutica requerida o deseada, o en otras palabras, la cantidad, que es suficiente para provocar una respuesta biológica apreciable cuando se administra a un paciente. Tal como se usa en el presente documento la expresión "cantidad eficaz" quiere decir una cantidad de al menos aproximadamente el 10% de la cantidad diaria recomendada en los Estados Unidos ("CDR") de ese componente particular para un paciente. Por ejemplo, si un componente pretendido es la vitamina C, entonces una cantidad eficaz de vitamina C incluiría una cantidad de vitamina C suficiente para proporcionar el 10% o más de la CDR. Normalmente, cuando el comprimido incluye un mineral o una vitamina, incorporará cantidades superiores, de manera preferible aproximadamente el 100% o más de la CDR aplicable. La cantidad de agente activo usado puede variar ampliamente desde unos pocos miligramos hasta
35 100.000 miligramos o más.

Preparación de una composición farmacéutica

Una composición farmacéutica según la invención puede prepararse combinando al menos:

40 1) Uno o más principios activos como material particulado. O bien como material puro (cristales o amorfo, en forma de polvo) o bien encapsulado mediante un recubrimiento o atrapado en una matriz o unido a una resina de intercambio iónico.

2) Uno o más materiales de hinchamiento/gelificantes

y, opcionalmente:

3) Agentes edulcorantes

4) Aromas

45 5) Colorantes

Es posible usar el agente gelificante en disolución como aglutinante en la granulación y como pegamento para proporcionarle a la formulación la forma deseada, sin embargo una vez que el agente gelificante se ha hidratado, pueden reducirse las propiedades gelificantes, por consiguiente en ocasiones el agente gelificante usado en

disolución como aglutinante es idéntico al agente gelificante en masa (ejemplo Kelcogel® LT100), en ocasiones es una calidad diferente del mismo agente gelificante (Kelcogel® LT100 en masa, Kelcogel® F como aglutinante) y en ocasiones un aglutinante totalmente diferente (Kelcogel® LT100 como masa, Keltrol como aglutinante). La forma deseada mencionada podría ser, por ejemplo, granular la mezcla de principios activos, agente gelificante, edulcorante y aroma y posteriormente moldearse y pegarse los gránulos a la superficie cóncava de una cuchara, preferiblemente en una capa relativamente delgada de 0,5 a 5 mm de grosor. Esta estrategia contribuye a que el material particulado/en polvo obtenido como la forma farmacéutica novedosa pueda convertirse en una masa similar al flan sin aplicar ninguna fuerza de cizallamiento y dentro del periodo de tiempo deseado. Esta característica es muy ventajosa porque es posible usar la forma farmacéutica novedosa también para cantidades muy pequeñas de principios activos al no haber riesgo de que el principio activo se pierda por ejemplo en una cuchara o agitador durante la agitación o mezclado mecánico. En otras palabras, la forma de dosis presenta el principio activo en una forma que garantiza que se va a ingerir la dosis correcta. Según el conocimiento de los inventores ésta es la primera alternativa semilíquida comparable a este respecto con una forma farmacéutica de comprimido o cápsula.

Lo anterior se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos que detallan ciertos procedimientos para la preparación de comprimidos. Todas las referencias realizadas a estos ejemplos son con fines de ilustración. No deben considerarse que limitan el alcance ni la naturaleza de la presente invención.

Figuras

La figura 1 muestra una cuchara (A) con la composición del fármaco adherida a ella y cubierta con una película "desprendible" que en (B) se retira y se añade agua (C) en la que tras tener lugar la gelificación (D) con la expansión el material que no se desliza de la cuchara (E) cuando ésta se inclina a la inversa.

La figura 2 muestra la curva de disolución según la formulación del ejemplo 17 de una unidad de dosificación de paracetamol en fluido gástrico simulado, que demuestra una liberación muy rápida de al menos el 96% en el plazo de 5 minutos.

La figura 3 muestra el estómago grabado mediante medidas ultrasónicas *in vivo* tras la ingestión de agua y antes de la ingestión de la formulación según el ejemplo 19.

La figura 4 muestra las imágenes ultrasónicas posteriores justo tras la ingestión de la formulación según el ejemplo 19.

La figura 5 muestra la dispersión completa de la formulación según el ejemplo 19 y tal como se muestra en la figura 4.

La figura 6 muestra la disolución a pH bajo de la formulación según el ejemplo 24, que demuestra disgregación en material con láminas individuales que varían en tamaño desde aproximadamente 1 hasta 5 mm.

La figura 7 demuestra la disolución similar a la figura 6 en un medio a pH 4,8, que demuestra disgregación completa del material.

La figura 8 demuestra la disolución similar a la figura 6 en un medio a pH 6,8, que demuestra disgregación completa del material en material esponjoso y muy pequeño que representa el material no soluble de la formulación.

La figura 9 muestra la disolución de la formulación según el ejemplo 24 dando como resultado una tasa de disolución rápida del paracetamol a diferentes valores de pH. También se obtiene un efecto similar con el fluido gástrico simulado.

La figura 10 muestra 3 cucharas diferentes para su uso como sistemas de administración según la presente invención. Se preparan todas las cucharas con el fin de poder dejarlas sobre una mesa o lugar similar sin inclinarse y al mismo tiempo ser fáciles de coger proporcionando un manejo fácil durante la administración. Los medios para impedir que las cucharas se inclinen cuando se dejan se explican por sí mismos a partir de los dibujos en los que o bien el mango se dobla una o más veces y o el "suelo" de la cuchara está aplanado. Lo último puede proporcionarse adicionalmente con un revestimiento interno cóncavo ordinario de la cuchara para evitar que quede material sobre la cuchara tras la aplicación a la boca.

Materiales y métodos

Varios de los ejemplos a continuación se han producido sin un principio activo y usado para demostrar diferentes composiciones a las que puede añadirse un principio activo (es decir son vehículos). Varias de estas formulaciones se han usado para pruebas en consumidores. El término Parvulet tal como se usa en el presente documento representa cualquier formulación según la invención y es una marca comercial para los productos.

Se han empleado los siguientes materiales:

Alcohol absoluto 99,9%, De danske spritfabrikker, calidad farmacéutica

Aerosil, Unikem, calidad farmacéutica

Aroma de caramelo, Frutarom

5 Cefuxime Axetil, Stragen Nordic

Aroma de chocolate, Kiranto food

Fumarato ferroso recubierto, Ferrosan, calidad farmacéutica

Gellan, Kelcogel LT100, CpKelco ApS, calidad farmacéutica

Gellan, Kelcogel F, CpKelco ApS, calidad farmacéutica

10 Glicerol, Uniqema, calidad farmacéutica

Ibuprofeno recubierto, Nycomed DK, calidad farmacéutica

Azúcar instantáneo, Danisco Oy, calidad farmacéutica

Inulina instantánea, Fibruline

Cáscaras de ispágula, Vi-siblin, Pfizer

15 Almidón de maíz Ultrasprese HV, National Starch & Chemical

Triglicérido de cadena mediana EP (Labrafac cc), Gattefossé SAS, PVP de calidad farmacéutica (plastdone® K-25, ISP (Suiza) AG

Piridoxina recubierta, Ferrosan, calidad farmacéutica

Citrato de sodio, Unikem, calidad farmacéutica

20 Hidrogenocarbonato de sodio, Unikem, calidad farmacéutica

Glicolato sódico de almidón, Explotab, JRS Pharma

Aroma de fresa, Kiranto food

Aroma de tutti-frutti, Frutarom

Aroma de vainilla, Keranto food A/S

25 Goma xantana, Keltrol CpKelco ApS, calidad farmacéutica

Xilitol, Danisco Sweeteners Ltd

Recubrimiento:

Eudragite EPO, Rohm

Laurilsulfato, Sigma

30 Altalc 500V, Luzenac America

Eudragit NE30D, Rohm

Granulación

Se realiza mediante mezclado a mano hasta que están presentes partículas relativamente pequeñas ligeramente pegajosas homogéneas. Los equipos adecuados incluyen una mezcladora de alta cizalladura tal como en una Zanchetta Roto P100 - 100 litros de capacidad o una mezcladora MTI.

5 Prueba de goteo

El aparato de prueba de goteo es un cuchara de plástico médica obtenida de Nomeco (tipo de plástico DBI 115022) con marcas para 2½ y 5 ml de líquido) véase la figura 1, por ejemplo dibujo E.

Método de prueba

10 En una cuchara de prueba se pesan de manera precisa 0,5 g-0,7 g de material de prueba. Se añaden 3 ml - 5 ml de agua del grifo. Se espera ½ min, se da la vuelta a la cuchara, y si el material de prueba no gotea (se cae de la cuchara) en el plazo de 2 min, el material ha pasado la prueba.

Prueba de viscosidad

Aparato:

Viscosímetro Brookfield Modelo LVF, serie 56779

15 Husillo n.º4 diámetro 3,2 mm, longitud 33,96 mm

Vaso de precipitados 500 ml forma baja (aproximadamente 90 mm de diámetro interno)

Termómetro

Parámetro:

Velocidad: 6 rpm

20 Husillo: Se centra el husillo del viscosímetro en el recipiente de muestra de prueba. Se sumerge apropiadamente el husillo hasta el punto medio de la parte estrecha del árbol.

Método de prueba

25 En un vaso de precipitados de 500 ml se pesan de manera precisa 22 - 88 g de material de prueba, se añaden 500 ml de agua del grifo. Se mezcla hasta que todo el material se disperse/disuelva, y tras aproximadamente 5 min se miden la viscosidad y la temperatura.

Prueba sensorial

Se añade agua del grifo a la formulación y cuando se absorbe todo el líquido (confirmado visualmente), la prueba puede empezar. Se saborea la formulación y se clasifica el sabor de 1-10, siendo 10 el sabor lo más agradable.

Ejemplo de referencia 1

30 **Una composición que contiene 250 mg de cefuxime recubierto en la unidad de dosificación**

Se preparó una composición que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 que contiene cefuxime como principio activo tal como sigue % en peso:

<u>Combinación 1:</u>	% en peso	g
Explotab	46,3 ¹	0,97
Azúcar instantáneo	46,3 ²	0,97
Aerosil	0,5 ³	0,011

ES 2 517 244 T3

Aroma de vainilla	4,6 ⁴	0,096
Glicerol	2,3 ⁵ (aglutinante)	0,048

Combinación 2:

Combinación 1	60	2,1
Cefuxime recubierto	40	1,4

5 Se mezclan los componentes (1-4) de la combinación 1 durante ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo) en un mortero, se transfieren a un procesador de alimentos Philips electrónico tipo HR 2377/D, se añade el componente 5 y se mezcla durante aproximadamente ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo) a una velocidad de 4. Se mezclan los componentes de la combinación 2 en un mortero durante aproximadamente ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo).

En este ejemplo se usa Explotab como agente gelificante que se granula con glicerol.

Se dividen los gránulos a 570 mg/dosis. Se pesa la dosis en una cuchara médica y se moldea presionando cuidadosamente los gránulos contra la cuchara con un pistilo de mortero para dar una capa delgada de aproximadamente 1-3 mm de altura en el fondo de la cuchara. Se evapora el agua a temperatura ambiental.

10 Prueba de goteo:

A la forma farmacéutica anterior se le añaden 4 ml de agua del grifo. Tras aproximadamente ½ min se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

Ejemplo de referencia 2

15 **Una composición que contiene 250 mg de cefuxime recubierto en la unidad de dosificación**

Se preparó una composición que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 que contiene cefuxime como principio activo tal como sigue (facilitada como % en peso):

<u>Combinación 1:</u>	% en peso	g
Explotab	46,3 ¹	0,87
Azúcar instantáneo	46,3 ²	0,87
Aerosil	0,5 ³	0,0094
Aroma de vainilla	4,6 ⁴	0,086
Glicerol	2,3 ⁵	0,043
 <u>Combinación 2:</u>		
Combinación 1	53,6	1,87
Cefuxime recubierto	35,7	1,25
Vi-siblin	10,7	0,38

20 Se mezclan los componentes (1-4) de la combinación 1 durante ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo) en un mortero, se transfieren a un procesador de alimentos Philips electrónico tipo HR 2377/D, se añade el componente 5 y se mezcla durante aproximadamente ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo) a una velocidad de 4. Se mezclan los componentes de la combinación 2 en un mortero durante aproximadamente ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo).

Se dividen los gránulos en 700 mg/dosis. Se pesa la dosis en una cuchara médica y se moldea presionando cuidadosamente los gránulos contra la cuchara con un pistilo de mortero para dar una capa delgada de aproximadamente 1-3 mm de altura en el fondo de la cuchara. Se evapora el agua a temperatura ambiental.

Prueba de goteo:

- 5 A la forma farmacéutica anterior se le añaden 4 ml de agua del grifo. Tras aproximadamente ½ min se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

Ejemplo de referencia 3

Una composición que contiene 250 mg de cefuxime recubierto en la unidad de dosificación

- 10 Se preparó una composición que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 que contiene cefuxime como principio activo tal como sigue, % en peso:

<u>Combinación 1:</u>	% en peso	g
Kelcogel LT100	23,1 ¹	0,52
Xilitol	69,1 ²	1,55
Aerosil	0,5 ³	0,011
Aroma de vainilla	5 ⁴	0,112
Glicerol	2,3 ⁵	
 <u>Combinación 2:</u>		
Combinación 1	64,3	2,25
Cefuxime recubierto	35,7	1,24

- 15 Se mezclan los componentes (1-4) de la combinación 1 durante ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo) en un mortero, se transfieren a un procesador de alimentos Philips electrónico tipo HR 2377/D, se añade el componente 5 y se mezcla durante aproximadamente ½ min (los gránulos se preparan añadiendo en este caso glicerol al polvo mezclado seco, es decir se hincha previamente el Kelcogel LT100 en glicerol) a una velocidad de 4. Se mezclan los componentes de la combinación 2 en un mortero durante aproximadamente ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo).

- 20 Se dividen los gránulos en 700 mg/dosis. Se pesa la dosis en una cuchara médica y se moldea presionando cuidadosamente los gránulos contra la cuchara con un pistilo de mortero para dar una capa delgada de aproximadamente 1-3 mm de altura en el fondo de la cuchara. Se evapora el agua a temperatura ambiental.

Prueba de goteo:

A la forma farmacéutica anterior se le añaden 4 ml de agua del grifo. Tras aproximadamente ½ min se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

25 Ejemplo de referencia 4

Una composición que contiene 150 mg de piridoxina en la unidad de dosificación

Se preparó una composición que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 que contiene piridoxina como principio activo tal como sigue:

ES 2 517 244 T3

<u>Combinación 1:</u>	% en peso	g
Kelcogel LT100	50 ¹	0,938
Xilitol	47,5 ²	0,89
Aroma de vainilla	2,5 ³	0,047

<u>Combinación 2:</u>		
Combinación 1	75	1,875
Piridoxina recubierta	25	0,625

<u>Combinación 3:</u>		
Combinación 2	71,4 ¹	2,50
Kelcogel F	14,3 ²	0,5
Agua	14,3 ³	0,5

Se mezclan los componentes (1-3) de la combinación 1 durante ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo) en un mortero. Se mezclan los componentes de la combinación 2 en un mortero durante aproximadamente ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo).

- 5 Se mezclan los componentes (2-3 (disolución aglutinante) de la combinación 3 durante ½ min y se añade el componente 1 a la combinación y se mezcla durante aproximadamente ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo) y formando los gránulos.

- 10 Se dividen los gránulos en 700 mg/dosis. Se pesa la dosis en una cuchara médica y se moldea presionando cuidadosamente los gránulos contra la cuchara con un pistilo de mortero para dar una capa delgada de aproximadamente 1-3 mm de altura en el fondo de la cuchara. Se evapora el agua a temperatura ambiental.

Prueba de goteo:

A la forma farmacéutica anterior se le añaden 3 ml de agua del grifo. Tras aproximadamente ½ min se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

15 Ejemplo de referencia 5

Una composición que contiene 150 mg de fumarato ferroso recubierto en la unidad de dosificación

Se preparó una composición que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 que contiene fumarato ferroso recubierto como principio activo tal como sigue:

<u>Combinación 1:</u>	% en peso	g
Kelcogel LT100	50 ¹	0,938
Xilitol	47,5 ²	0,89
Aroma de vainilla	2,5 ³	0,047

Combinación 2:

Combinación 1	75	1,875
Fumarato ferroso	25	0,625

Combinación 3:

Combinación 2	71,4 ¹	2,50
Kelcogel F	14,3 ²	0,5
Agua	14,3 ³	0,5

Se mezclan los componentes (1-3) de la combinación 1 durante ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo) en un mortero. Se mezclan los componentes de la combinación 2 en un mortero durante aproximadamente ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo).

- 5 Se mezclan los componentes (2-3) de la combinación 3 durante ½ min y se añade el componente 1 a la combinación y se mezcla durante aproximadamente ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo).

Se dividen los gránulos en 700 mg/dosis. Se pesa la dosis en una cuchara médica y se moldea presionando cuidadosamente los gránulos contra la cuchara con un pistilo de mortero para dar una capa delgada de aproximadamente 1-3 mm de altura en el fondo de la cuchara. Se evapora el agua a temperatura ambiental.

- 10 Prueba de goteo:

A la forma farmacéutica anterior se le añaden 3 ml de agua del grifo. Tras aproximadamente ½ min se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

Ejemplo de referencia 6

- 15 **Una composición que contiene 125 mg de ibuprofeno recubierto en la unidad de dosificación**

Se preparó una composición que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 que contiene ibuprofeno recubierto como principio activo tal como sigue:

<u>Combinación 1:</u>	% en peso	g
Kelcogel LT1 00	52,6 ¹	0,87
Xilitol	47,4 ²	0,79

Combinación 2:

Combinación 1	64,1	1,66
Ibuprofeno	20,9	0,54
Aroma de vainilla	15	0,39

Combinación 3:

Combinación 2	74,2 ¹	2,59
Kelcogel F	12,9 ²	0,45
Agua	12,9 ³	0,45

Se mezclan los componentes de la combinación 1 durante ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo) en un mortero. Se mezclan los componentes de la combinación 2 en un mortero durante aproximadamente ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo).

- 5 Se mezclan los componentes (2-3) de la combinación 3 durante ½ min y se añade el componente 1 a la combinación y se mezcla durante aproximadamente ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo).

Se dividen los gránulos en 700 mg/dosis. Se pesa la dosis en una cuchara médica y se moldea presionando cuidadosamente los gránulos contra la cuchara con un pistilo de mortero para dar una capa delgada de aproximadamente 1-3 mm de altura en el fondo de la cuchara. Se evapora el agua a temperatura ambiental, o se moldea para dar una esfera o banda. Se evapora el agua en un horno a 70°C hasta temperatura constante.

- 10 Prueba de goteo:

A la forma farmacéutica anterior se le añaden 3 ml de agua del grifo. Tras aproximadamente ½ min se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

Ejemplo de referencia 7

- 15 **Una composición que contiene 125 mg de ibuprofeno recubierto en la unidad de dosificación**

Se preparó una composición que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 que contiene una dosificación de ibuprofeno recubierto como principio activo tal como sigue:

<u>Combinación 1:</u>	% en peso	g
Kelcogel LT100	52,6 ¹	0,95
Xilitol	47,4 ²	0,86

Combinación 2:

Combinación 1	69,7	1,81
Ibuprofeno recubierto	22,7	0,58
Aroma de tutti-frutti	7,6	0,20

Combinación 3:

Combinación 2	74,2 ¹	2,59
Kelcogel F	12,9 ²	0,45
Agua	12,9 ³	0,45

Se mezclan los componentes de la combinación 1 durante ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo) en un mortero. Se mezclan los componentes de la combinación 2 en un mortero durante aproximadamente ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo).

- 5 Se mezclan los componentes (2-3) de la combinación 3 durante ½ min y se añade el componente 1 a la combinación y se mezcla durante aproximadamente ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo).

Se dividen los gránulos en 700 mg/dosis. Se pesa la dosis en una cuchara médica y se moldea presionando cuidadosamente los gránulos contra la cuchara con un pistilo de mortero para dar una capa delgada de aproximadamente 1-3 mm de altura en el fondo de la cuchara.

Prueba de goteo:

- 10 A la forma farmacéutica anterior se le añaden 3 ml de agua del grifo. Tras aproximadamente ½ min se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

Ejemplo de referencia 8

Una composición que contiene 125 mg de ibuprofeno recubierto en la unidad de dosificación

- 15 Se preparó una composición que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 que contiene ibuprofeno recubierto como principio activo tal como sigue:

Combinación 1: % en peso g

Kelcogel LT1 00 52,6¹

Xilitol 47,4²

Combinación 2:

Combinación 1 71 1,83

Ibuprofeno recubierto 23,2 0,6

Aroma de caramelo 5,8 0,15

Combinación 3:

Combinación 2 74,2¹ 2,59

Kelcogel F 12,9² 0,45

Agua 12,9³ 0,45

Se mezclan los componentes de la combinación 1 durante ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo) en un mortero. Se mezclan los componentes de la combinación 2 en un mortero durante aproximadamente ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo).

- 20 Se mezclan los componentes (2-3) de la combinación 3 durante ½ min y se añade el componente 1 a la combinación y se mezcla durante aproximadamente ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo).

Se dividen los gránulos en 700 mg/dosis. Se pesa la dosis en una cuchara médica y se moldea presionando cuidadosamente los gránulos contra la cuchara con un pistilo de mortero para dar una capa delgada de aproximadamente 1-3 mm de altura en el fondo de la cuchara. Se evapora el agua a temperatura ambiental hasta una cantidad final de aproximadamente 575 mg/dosis.

25

Prueba de goteo:

5 A la forma farmacéutica anterior se le añaden 3 ml de agua del grifo. Tras aproximadamente ½ min se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba. La tasa de absorción promedio de agua mediante la dosificación por segundo medida en gramos de agua absorbida por gramo de dosificación por segundo es de 3 g/575 g/30 segundos correspondiente a una tasa de absorción de agua de 0,1739 g/g/s.

Ejemplo de referencia 9

Una composición que contiene 125 mg de fumarato ferroso recubierto en la unidad de dosificación

10 Se preparó una composición que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 que contiene una dosificación de fumarato ferroso recubierto como principio activo tal como sigue:

<u>Combinación 1:</u>	% en peso	g
Kelcogel LT100	52,6 ¹	0,91
Xilitol	47,4 ²	0,83

<u>Combinación 2:</u>		
Combinación 1	67,2	1,74
Fumarato ferroso recubierto	21,9	0,56
Aroma de chocolate	10,9	0,29

<u>Combinación 3:</u>		
Combinación 2	74,2 ¹	2,59
Kelcogel F	12,9 ²	0,45
Agua	12,9 ³	0,45

Se mezclan los componentes de la combinación 1 durante ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo) en un mortero. Se mezclan los componentes de la combinación 2 en un mortero durante aproximadamente ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo).

15 Se mezclan los componentes (2-3) de la combinación 3 durante ½ min y se añade el componente 1 a la combinación y se mezcla durante aproximadamente ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo).

Se dividen los gránulos en 700 mg/dosis. Se pesa la dosis en una cuchara médica y se moldea presionando cuidadosamente los gránulos contra la cuchara con un pistilo de mortero para dar una capa delgada de aproximadamente 1-3 mm de altura en el fondo de la cuchara. Se evapora el agua a temperatura ambiental hasta una cantidad final de aproximadamente 575 mg/dosis.

20 Prueba de goteo:

A la forma farmacéutica anterior se le añaden 3 ml de agua del grifo. Tras aproximadamente ½ min se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

25 La tasa de absorción promedio de agua mediante la dosificación por segundo medida en gramos de agua absorbida por gramo de dosificación por segundo es de 3 g/575 g/120 segundos correspondiente a una tasa de absorción de agua de 0,0435 g/g/s.

Ejemplo de referencia 10

Una composición placebo

Se preparó una composición que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 tal como sigue:

<u>Combinación 1:</u>	% en peso	g
Kelcogel LT100	22,5 ¹	0,675
Xilitol	67,5 ²	2,025
Ultrasperse HV	10,0 ³	0,3

<u>Combinación 2:</u>		
Combinación 1	94,0	3,0
Aroma de fresa	6,0	0,2

<u>Combinación 3:</u>		
Combinación 2	91,4 ¹	3,20
Citrato de sodio	1,2 ²	0,042
Agua	8,4 ³	0,294

5 Se mezclan los componentes de la combinación 1 durante ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo) en un mortero. Se mezclan los componentes de la combinación 2 en un mortero durante aproximadamente ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo).

Se mezclan los componentes (2-3) de la combinación 3 durante ½ min y se añade el componente 1 a la combinación y se mezcla durante aproximadamente ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo).

10 Se dividen los gránulos en 550 mg/dosis. Se pesa la dosis en una cuchara médica y se moldea presionando cuidadosamente los gránulos contra la cuchara con un pistilo de mortero para dar una capa delgada de aproximadamente 1-3 mm de altura en el fondo de la cuchara. Se evapora el agua a temperatura ambiental hasta una cantidad final de aproximadamente 502 mg/dosis.

Prueba de goteo:

15 A la forma farmacéutica anterior se le añaden 3,5 ml de agua del grifo. Tras aproximadamente ½ min se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

La tasa de absorción promedio de agua mediante la dosificación por segundo medida en gramos de agua absorbida por gramo de dosificación por segundo es de 3,5 g/502 g/120 segundos correspondiente a una tasa de absorción de agua de 0,0581 g/g/s.

20 **Ejemplo de referencia 11**

Una composición placebo

Se preparó una composición que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 tal como sigue:

ES 2 517 244 T3

<u>Combinación 1:</u>	% en peso	g
Kelcogel LT100	25 ¹	0,65
Xilitol	75 ²	1,94

Combinación 2:

Combinación 1	80,3	2,59
Inulina	13,1	0,42
Aroma de caramelo	6,6	0,21

Combinación 3:

Combinación 2	92	3,22
Agua	8	0,28

Se mezclan los componentes de la combinación 1 durante ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo) en un mortero. Se mezclan los componentes de la combinación 2 en un mortero durante aproximadamente ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo).

- 5 Se mezcla la combinación 3 durante aproximadamente ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo).

Se dividen los gránulos en 550 mg/dosis. Se pesa la dosis en una cuchara médica y se moldea presionando cuidadosamente los gránulos contra la cuchara con un pistilo de mortero para dar una capa delgada de aproximadamente 1-3 mm de altura en el fondo de la cuchara. Se evapora el agua a temperatura ambiental hasta una dosificación final de 506 mg.

- 10 Prueba de goteo:

A la forma farmacéutica anterior se le añaden 3,5 ml de agua del grifo. Tras aproximadamente ½ min se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

- 15 La tasa de absorción promedio de agua mediante la dosificación por segundo medida en gramos de agua absorbida por gramo de dosificación por segundo es de 3,5 g/506 g/120 segundos correspondiente a una tasa de absorción de agua de 0,0576 g/g/s.

Ejemplo de referencia 12

Un placebo

Se preparó una composición que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 tal como sigue:

<u>Combinación 1:</u>	% en peso	g
Kelcogel LT100	50 ¹	1,2
Xilitol	50 ²	1,2

Combinación 2:

Combinación 1	80	2,4
Keltrol	20	0,6

Combinación 3:

Combinación 2	71,4 ¹	3,0
Aroma de caramelo	14,3 ²	0,5
Agua	14,3 ³	0,5

Se mezclan los componentes (1-2) de la combinación 1 durante ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo) en un mortero. Se mezclan los componentes de la combinación 2 en un mortero durante aproximadamente ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo).

- 5 Se mezclan los componentes (2-3) de la combinación 3 durante ½ min y se añade el componente 1 a la combinación y se mezcla durante aproximadamente ½ min (dependiendo de la cantidad de polvo).

Se dividen los gránulos en 500 mg/dosis. Se pesa la dosis en una cuchara médica y se moldea presionando cuidadosamente los gránulos contra la cuchara con un pistilo de mortero para dar una capa delgada de aproximadamente 1-3 mm de altura en el fondo de la cuchara. Se evapora el agua a temperatura ambiental hasta una dosificación final de 429 mg.

- 10 Prueba de goteo:

A la forma farmacéutica anterior se le añaden 3 ml de agua del grifo. Tras aproximadamente ½ min se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

Ejemplo de referencia 13

- 15 **Una composición que contiene 120 mg de cefuxime recubierto en la unidad de dosificación**

Se preparó una composición en porcentaje que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 que contiene cefuxime como principio activo tal como sigue:

Combinación 1:	% en peso	g
Citrato de sodio	25 ¹	0,157
Agua desmin.	75 ²	0,470

Combinación 2:

Combinación 1	98,04 ¹	0,627
Keltrol	1,96 ²	0,013

Combinación 3:

Combinación 2	60	0,64
---------------	----	------

(continuación)

Cefuxime microencapsulado	40	0,42
---------------------------	----	------

Combinación 4:

Kelcogel LT100	50 ¹	0,98
----------------	-----------------	------

Xilitol	50 ²	0,98
---------	-----------------	------

Combinación 5

Combinación 4	56,1	1,96
---------------	------	------

Combinación 3	30,3	1,06
---------------	------	------

Ketrol	9,1	0,32
--------	-----	------

Manzana	4,5	0,16
---------	-----	------

Combinación 1: se disuelve el componente 1 en el componente 2. Combinación 2: se disuelve el componente 2 en el componente 1. Se mezcla el componente de la combinación 3 en un mortero con una espátula o una tarjeta hasta que todo está combinado.

Se mezcla el componente de la combinación 4 en un mortero con una espátula o una tarjeta hasta que todo está combinado.

- 5 Se dividen los gránulos en 600 mg/dosis. Se pesa la dosis en una cuchara médica y se moldea presionando los gránulos contra la cuchara con un tapón para dar una capa delgada de aproximadamente 1-3 mm de altura en el fondo de la cuchara. Se evapora el agua a temperatura ambiental.

Prueba de goteo:

- 10 A la forma farmacéutica anterior se le añaden 4 ml de agua del grifo (temp. entre 15-20°C). Tras aproximadamente 15 segundos se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

Ejemplo de referencia 14

Una composición que contiene 120 mg de cefuxime recubierto en la unidad de dosificación

- 15 Se preparó una composición en porcentaje que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 que contiene cefuxime como principio activo tal como sigue:

Combinación 1:	% en peso	g
Kelcogel LT100	40	1,195
Xilitol	40	1,195
Ketrol	20	0,60

Combinación 2:

Citrato de sodio	25 ¹	0,128
Agua desmin.	73 ³	0,372
Keltrol	2 ²	0,011

Combinación 3

Combinación 1	85,4	2,99
Combinación 2	14,6	0,51

Se mezclan los componentes de la combinación 1 en una mezcladora electrónica Braun tipo 4202 durante aproximadamente 1 min. Se disuelven los componentes (1-2) de la combinación 2 en el componente 3. Se mezcla la combinación 3 con los gránulos en una mezcladora electrónica Braun tipo 4202 con un árbol de masa.

- 5 Se dividen los gránulos en 600 mg/dosis. Se pesa la dosis en una cuchara médica y se moldea presionando los gránulos contra la cuchara con un tapón para dar una capa delgada de aproximadamente 1-3 mm de altura en el fondo de la cuchara. Se evapora el agua a temperatura ambiental.

Prueba de goteo:

- 10 A la forma farmacéutica se le añaden 4 ml de agua del grifo (temp. entre 15-20°C). Tras aproximadamente 15 segundos se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

Prueba de viscosidad:

Se transfieren 43,75 g de materiales de prueba pesados de manera precisa a un vaso de precipitados de 500 ml, y se dispersan/disuelven con 500 ml de agua del grifo.

Se mide la viscosidad hasta 60.500 cps.

15 **Ejemplo de referencia 15**

Una composición que contiene 50 mg de paracetamol recubierto en la unidad de dosificación

Se preparó una composición en porcentaje que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 que contiene paracetamol como principio activo tal como sigue:

Combinación 1:

Citrato de sodio	25
Agua desmin.	75

Combinación 2:

Kelcogel LT100	50
----------------	----

(continuación)

Combinación 2:

Xilitol	50
---------	----

Combinación 3:

Combinación 2	75
Keltrol	12,5
Manzana	12,5

Combinación 4:

Combinación 3	74,22
Combinación 1	12,13

Paracetamol microencapsulado	13,65 (paracetamol con un 61% de pureza)
------------------------------	--

Combinación 1: se disuelve el citrato de sodio en agua desmin. Combinación 2: se mezcla el componente de la combinación 2 en un mortero con una espátula o una tarjeta hasta que todo está combinado. Combinación 3: se mezcla el componente de la combinación 3 en un mortero con una espátula o una tarjeta hasta que todo está combinado.

- 5 Se mezcla el componente de la combinación 4 en un mortero con una espátula o una tarjeta hasta obtener una combinación homogénea.

Se divide la combinación 4 en 600 mg/dosis. Se pesa la dosis en una cuchara médica y se moldea presionando los gránulos contra la cuchara con un tapón para dar una capa delgada de aproximadamente 1-3 mm de altura en el fondo de la cuchara. Se evapora el agua a temperatura ambiental.

- 10 Prueba de goteo:

A la forma farmacéutica anterior se le añaden 4 ml de agua del grifo (temp. entre 15-20°C). Tras aproximadamente 15 segundos se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

Ejemplo de referencia 16

- 15 **Una composición que contiene 50 mg de paracetamol recubierto en la unidad de dosificación**

Se preparó una composición en porcentaje que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 que contiene paracetamol como principio activo tal como sigue:

Combinación 1:

Citrato de sodio	25
Agua desmin.	75

ES 2 517 244 T3

Combinación 2:

Combinación 1	50
Citrato de sodio	11
PEG 200	39

Combinación 3:

Kelcogel LT100	42,86
Xilitol	42,86
Keltrol	14,28

Combinación 4:

Combinación 2	80,50
Combinación 3	19,50

Combinación 5:

Combinación 4	90,00
Paracetamol microencapsulado	10,00 (paracetamol con un 61% de pureza)

Combinación 1: se disuelve el citrato de sodio en agua desmin. Combinación 2: se mezcla el componente. Combinación 3: se mezcla el componente en un mortero con una espátula o una tarjeta hasta que todo está combinado. Se mezcla el componente de la combinación 4 en un mortero con una espátula o una tarjeta hasta que todo está combinado. Combinación 5: se mezcla el componente de la combinación 5 en un mortero con una espátula o una tarjeta hasta obtener una combinación homogénea.

Combinación 6:

PVP (kollidon 25k)	9,52
Etanol al 99,9%	85,72
Glicerol	4,76

Combinación 6: se disuelve la PVP (kollidon 25k) en etanol al 99,9%, cuando se ha disuelto, se añade glicerol y se combinan. Se vierte la combinación 6 en un frasco pulverizador de 50 ml con una boquilla.

Cuchara preparada: se pulveriza el lado cóncavo de las cucharas dos veces con la combinación 4. Se evapora el EtOH en un horno a 45°C durante una hora.

5 Se divide la combinación 5 en 820 mg/dosis. Se pesa la dosis en una cuchara médica preparada y se moldea presionando los gránulos contra la cuchara con un tapón para dar una capa delgada de aproximadamente 1-3 mm de altura en el fondo de la cuchara. Se evapora el agua a temperatura ambiental.

Prueba de goteo:

A la forma farmacéutica anterior se le añaden 4 ml de agua del grifo (temp. entre 15-20°C). Tras aproximadamente 15 segundos se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

10 Ejemplo de referencia 17

Una composición que contiene 200 mg de paracetamol recubierto en la unidad de dosificación

Se preparó una composición en porcentaje que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 que contiene paracetamol como principio activo tal como sigue:

Combinación 1:

Goma gellan (Kelcogel LT100)	50,00
Xilitol	50,00

Combinación 2:

Combinación1	37,5
Paracetamol microencapsulado	52 (paracetamol con un 61% de pureza)
Glicerina	10,5

Combinación 2: se mezclan los componentes de la combinación 1 en un mortero con una mano de mortero, raspando según sea necesario para dar una combinación homogénea.

Combinación 3:

Povidona (kollidon 25k)	9,52
Etanol al 99,9%	85,72
Glicerol	4,76

Combinación 3: se disuelve la povidona (kollidon 25) en etanol al 99,9% y entonces se añade glicerol y se disuelve. Se vierte la combinación 4 en un frasco pulverizador de 50 ml con boquilla.

15 Cuchara preparada: se pulveriza el lado cóncavo de las cucharas dos veces con la combinación 4. Se evapora el EtOH en un horno a 45°C durante una hora.

Se divide la combinación 2 en 630 mg/dosis. Se pesa la dosis en una cuchara médica preparada y se moldea presionando los gránulos contra la cuchara con un tapón para dar una capa delgada de aproximadamente 1-3 mm de altura en el fondo de la cuchara. Se evapora el agua a temperatura ambiental.

Prueba de goteo:

A la forma farmacéutica anterior se le añaden 4 ml de agua del grifo (temp. entre 15-20°C). Tras aproximadamente 15 segundos se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

5 Disolución

Material y métodos

Fluido gástrico simulado: Para 1 I; HCl 0,1 H

El sistema de disolución consiste en sistema en línea modelo SOTAX AT7 y detector UV modelo PE lambda 2 usando Disslab versión 1.1.

10 Se obtuvo la curva de disoluciones con una temp. de 37°C, velocidad de 120 rpm, 280 nm y un factor de 108 a lo largo de un periodo de 1 h.

Resultados y discusión

La figura 2 ilustra el perfil de disoluciones de una unidad de dosificación de paracetamol en fluido gástrico simulado. Tras 5 min se libera al menos el 96% del paracetamol.

15 La curva con la línea punteada es paracetamol puro recubierto usado en la forma farmacéutica; tras 5 min se libera al menos el 96% del paracetamol.

Comparando el paracetamol puro recubierto y la unidad de dosificación de paracetamol no se vieron diferencias entre los perfiles de liberación.

Ejemplo de referencia 18

20 **Una composición que contiene 250 mg de paracetamol recubierto en la unidad de dosificación**

Se preparó una composición en porcentaje que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 que contiene paracetamol como principio activo tal como sigue:

Combinación 1:

Citrato de sodio	25
Agua desmineralizada	75

Combinación 2,

Goma gellan (Kelcogel LT100)	50,00
Xilitol	50,00

Combinación 3:

Combinación 1	42,7
Combinación 2	9,8
Paracetamol microencapsulado	38,7 (paracetamol con un 61% de pureza)

Hidrogenocarbonato de sodio	2,9
Aroma de fresa	5,8

Combinación 1: se disuelve el citrato de sodio en agua desmin.

Combinación 2: se mezclan los componentes de la combinación en un mortero con una mano de mortero, raspando según sea necesario para dar una combinación homogénea.

Combinación 3: se mezclan los componentes de la combinación en un mortero con una mano de mortero, raspando según sea necesario para dar una combinación homogénea.

Combinación 4:

Povidona (kollidon 25k)	9,52
Etanol al 99,9%	85,72
Glicerol	4,76

Combinación 4: se disuelve la povidona (kollidon 25) en etanol al 99,9% y entonces se añade glicerol y se disuelve. Se vierte la combinación 4 en un frasco pulverizador de 50 ml con boquilla.

Cuchara preparada: se pulveriza el lado cóncavo de las cucharas dos veces con la combinación 4. Se evapora el EtOH en un horno a 45°C durante una hora.

- 5 Se divide la combinación 3 en 880 mg/dosis. Se pesa la dosis en una cuchara médica preparada y se moldea presionando los gránulos contra la cuchara con un tapón para dar una capa delgada de aproximadamente 1-3 mm de altura en el fondo de la cuchara. Se evapora el agua a temperatura ambiental.

Prueba de goteo:

- 10 A la forma farmacéutica anterior se le añaden 4 ml de agua del grifo (temp. entre 15-20°C). Tras aproximadamente 15 segundos se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

Ejemplo de referencia 19

Una composición placebo

- 15 Se preparó una composición que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 tal como sigue (facilitada como % en peso):

Combinación 1:

Citrato de sodio	25
Agua desmineralizada	75

Combinación 2:	
Kelcogel LT100	50
Xilitol	50
Combinación 3:	
Combinación 1	11,2
Combinación 2	80
Hidrogenocarbonatos de sodio	3
Aroma de fresa/aroma de plátano	5,8
Combinación 1: se disuelve el citrato de sodio en agua desmin.	
Combinación 2: se mezclan los componentes de la combinación en un mortero con una mano de mortero, raspando según sea necesario para dar una combinación homogénea.	
Combinación 3: se mezclan los componentes de la combinación en un mortero con una mano de mortero, raspando según sea necesario para dar una combinación homogénea.	

Se divide la combinación 3 en 250 mg/dosis. Se pesa la dosis en una cuchara médica y se moldea presionando cuidadosamente los gránulos contra la cuchara con un pistilo de mortero para dar una capa delgada de aproximadamente 1-3 mm de altura en el fondo de la cuchara. Se evapora el agua a temperatura ambiental.

5 Prueba de goteo:

A la forma farmacéutica anterior se le añaden 3 ml de agua del grifo. Tras aproximadamente ½ min se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

Prueba de exploración por ultrasonidos *in vivo*

- 10 Se determinaron las propiedades *in vivo* de las formulaciones de placebo anteriores en un sujeto que había ayunado durante 8-12 horas antes de ingerir 250 ml de agua y 5 min tras haber ingerido la forma de dosificación preparada. Se realizó obtención de imágenes por ultrasonidos en posición sentada a lo largo del procedimiento.

- 15 Se realizó la obtención de imágenes por ultrasonidos en modo B del tracto gastrointestinal con un transductor lineal LOGIQ (4-10 MHz)(Linear 10L H40412LG) acoplado a un instrumento de ultrasonidos LOGIQ 9 con un programa de software abdominal versión R3.0.11 (8 MHz). Se grabaron en vídeo las imágenes antes de la ingestión de agua e inmediatamente antes de la ingestión de la forma farmacéutica (tiempo 0) y a intervalos de cinco minutos después de eso.

La figura 3 demuestra que el agua ingerida aparecía “negra” en la imagen por ultrasonidos. La figura 4 demuestra que las formas farmacéuticas aparecían “blancas” en la imagen por ultrasonidos.

- 20 Poco tiempo tras la ingestión del agua la luz del estómago se volvió sonoluscente y no ecogénica y por tanto aparecía “negra” en la imagen por ultrasonidos y tras la ingestión de la forma farmacéutica la luz del estómago se

volvió sonoluscente y ecogénica y por tanto aparecía “blanca” en la imagen por ultrasonidos. Como se observa en la figura 5 la forma farmacéutica se esparce por todo el estómago, lo que indica que la forma farmacéutica está totalmente disgregada cuando alcanza el estómago.

Ejemplo de referencia 20

5 Una composición placebo

Se preparó una composición que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 tal como sigue (facilitada como % en peso):

Combinación 1:

Kelcogel LT100	50
Xilitol	50

Combinación 2:

Combinación 1	92,4
Povidona (kollidon 25k)	0,5
Aroma de fresa/aroma de vainilla/plátano	7,1

Combinación 3:

Combinación 1	93,8
Etanol al 99,9%	6,2

Combinación 1: se mezclan Kelcogel LT100 y Xilitol en un mortero con una mano de mortero, raspando según sea necesario para dar una combinación homogénea.

Combinación 2: se mezclan los componentes de la combinación 2 en un mortero con una mano de mortero, raspando según sea necesario para dar una combinación homogénea.

Combinación 3: se mezclan los componentes de la combinación 3 en un mortero con una mano de mortero, raspando según sea necesario para dar una combinación homogénea.

Combinación 4:

Povidona (kollidon 25k)	9,52
Etanol al 99,9%	85,72
Glicerol	4,76

(continuación)

Combinación 4: se disuelve la povidona en etanol y entonces se añade glicerol y se disuelve. Se vierte la combinación 4 en un frasco pulverizador de 50 ml con boquilla.

5 Cuchara preparada: se pulveriza el lado cóncavo de las cucharas dos veces con la combinación 4. Se evapora el EtOH en un horno a 45°C durante una hora.

Se dividen los gránulos en 300 mg/dosis. Se pesa la dosis en una cuchara médica preparada y se moldea presionando los gránulos contra la cuchara con un tapón para dar una capa delgada de aproximadamente 1-3 mm de altura en el fondo de la cuchara. Se evapora el agua a temperatura ambiental.

Prueba de goteo:

10 A la forma farmacéutica anterior se le añaden 3 ml de agua del grifo. Tras aproximadamente ½ min se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

Ejemplo de referencia 21

Una composición placebo

15 Se preparó una composición que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 tal como sigue (facilitada como % en peso):

Combinación 1:

Kelcogel LT100	50
Xilitol	50

Combinación 2:

Combinación 1	83,3
Triglicérido de cadena mediana EP (Labrafac cc)	5,6
Povidona (kollidon 25k)	5,6
Aroma de vainilla	5,6

Combinación 1: se mezclan los componentes de la combinación en un mortero con una mano de mortero, raspando según sea necesario para dar una combinación homogénea.

Combinación 2: se mezcla la combinación 1 con triglicérido de cadena mediana EP (Labrafac cc) en un mortero con una mano de mortero, raspando según sea necesario para dar una combinación homogénea y se añade povidona (kollidon 25k) mezclada a una combinación homogénea, se añade aroma de vainilla a la mezcla y se combina para dar una masa homogénea.

Combinación 3:

Povidona (kollidon 25k)	9,52
Etanol al 99,9%	85,72
Glicerol	4,76

Combinación 3: se disuelve la povidona (kollidon 25k) en etanol al 99,9% y se añade glicerol a la mezcla y se disuelve. Se vierte la combinación 4 en un frasco pulverizador de 50 ml con boquilla. Cuchara preparada: se pulveriza el lado cóncavo de las cucharas dos veces con la combinación 3. Se evapora el EtOH en un horno a 45°C durante una hora.

Se dividen los gránulos en 250 mg/dosis. Se pesa la dosis en una cuchara médica preparada y se moldea presionando los gránulos contra la cuchara con un tapón para dar una capa delgada de aproximadamente 1-3 mm de altura en el fondo de la cuchara. Se evapora el agua a temperatura ambiental.

5 Prueba de goteo:

A la forma farmacéutica anterior se le añaden 3 ml de agua del grifo. Tras aproximadamente ½ min se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

Ejemplo de referencia 22

10 **Composición de higiene oral para su uso directamente en la cavidad oral con o sin hidratación previa**

Se preparó una composición en porcentaje que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 tal como sigue:

Combinación 1:

Xilitol	86,6
Glicerol	13,4

Combinación 2:

Combinación 1	53,6
Kelcogel LT100	46,4

(continuación)

Combinación 1: se mezcla el xilitol con glicerol en una mezcladora de cocina electrónica Braun al nivel 4, durante 2 min.
 Combinación 2: se mezcla el componente de la combinación 2 en la mezcladora de cocina electrónica Braun hasta que todo está combinado. Se tamiza a través de un tamiz de malla.

5 Se mezclan las dos combinaciones y se comprimen para dar placas con un grosor de aproximadamente 2 mm y se corta en trozos de 1X2 cm. Se secan las láminas en un horno (Electrolux) a 45°C durante ½ h.

Se colocan las láminas en la cavidad oral en la que la formulación se hidratará mediante la saliva y a cualquier principio activo local liberado o a la formulación se le pueden añadir componentes de dentrífico convencionales y secarse sobre los cepillos de dientes o sobre otros dispositivos para la limpieza mecánica dentro de la cavidad oral.

Ejemplo de referencia 23

10 **Una composición placebo**

Se preparó una composición que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 tal como sigue:

Combinación 1	% en peso	g
Kelcogel LT100	50	18,78
Xilitol	50	18,78

Combinación 2		
Aroma de vainilla	92,2	2,25
PVP K25	7,8	0,19

Combinación 3		
Combinación 1	88,89	37,56
Combinación 2	5,78	2,44
Glicerol	5,33	2,25

(continuación)

Combinación 4	% en peso	G
PVP K25	9,5	4,00
Glicerol	4,8	2,00
Etanol al 99,9%	85,7	36,01

Combinación 1: se mezclan Kelcogel LT100 y xilitol en un mortero hasta formar una combinación homogénea.

Combinación 2: se muele el aroma de vainilla en un mortero y se añade la PVP K25 gradualmente con mezclado para formar una combinación homogénea.

Combinación 3: se mezcla volumétricamente la combinación 1 de manera gradual en la combinación 2 con una espátula para masa o tarjeta para mezclar. Se añade el glicerol gradualmente con mezclado lento continuo y se forma un producto granulado uniforme.

Combinación 4: se mezclan etanol y PVP K25 y se agita hasta obtener una mezcla transparente. Se añade el glicerol y se agita hasta obtener una mezcla transparente. Se vierte la combinación 4 en un frasco pulverizador de 50 ml con boquilla.

5 Preparación de la cuchara médica: se pulveriza dos veces el lado cóncavo de una cuchara médica con la combinación 4 (aproximadamente 60 mg) y se coloca en un horno a 45°C durante 30 minutos.

Se pesan 335±17,5 mg/dosis de la combinación 3 en una cuchara de medicina preparada y se distribuyen presionando los gránulos contra la cuchara con un tapón. La capa final de gránulos yace en el fondo de la cuchara y tiene aproximadamente 2 mm de altura. Se pulveriza dos veces la cuchara con la combinación 4 (aproximadamente 60 mg) y se coloca en un horno a 45°C durante 30 minutos, evaporando el etanol.

10 Prueba de goteo:

A la forma farmacéutica anterior se le añaden 5 ml de agua del grifo. Tras aproximadamente 30 segundos se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

Ejemplo de referencia 24

15 **Una composición que contiene 250 mg de paracetamol**

Se preparó una composición que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 tal como sigue:

Combinación 1:	% en peso	g
Kelcogel LT100	50	18,78
Xilitol	50	18,78

ES 2 517 244 T3

Combinación 2:		
Aroma de vainilla	92,2	2,25
PVP K25	7,8	0,19

Combinación 3:		
Combinación 1	42,8	6,24
Combinación 2	2,76	0,402
Glicerol	3,42	0,499
Paracetamol	40,6	5,92
Glicerol	10,5	1,53

Combinación 4:	% en peso	g
PVP K25	9,5	4,00
Glicerol	4,8	2,00
Etanol al 99,9%	85,7	36,01

Combinación 1: se mezclan Kelcogel LT100 y Xilitol en un mortero hasta formar una combinación homogénea.

Combinación 2: se muele el aroma de vainilla en un mortero y se añade la PVP K25 gradualmente con mezclado para formar una combinación homogénea.

Combinación 3: se mezcla volumétricamente la combinación 1 de manera gradual en la combinación 2 con una espátula para masa o tarjeta para mezclar. Se añade glicerol gradualmente con mezclado lento continuo y se forma un producto granulado uniforme. Se añade paracetamol con mezclado lento continuo y se añade la parte final del glicerol para formar un producto granulado uniforme.

Combinación 4: se mezclan etanol y PVP K25 y se agita hasta obtener una mezcla transparente. Se añade el glicerol y se agita hasta obtener una mezcla transparente. Se vierte la combinación 4 en un frasco pulverizador de 50 ml con boquilla.

Preparación de la cuchara médica: se pulveriza dos veces el lado cóncavo de una cuchara médica con la combinación 4 (aproximadamente 60 mg) y se coloca en un horno a 45°C durante 30 minutos. Se pesan 616±20 mg/dosis en una cuchara de medicina preparada y se distribuyen presionando los gránulos contra la cuchara con un tapón. La capa final de gránulos yace en el fondo de la cuchara y tiene aproximadamente 2 mm de altura.

5

Prueba de goteo:

A la forma farmacéutica anterior se le añaden 5 ml de agua del grifo. Tras aproximadamente 30 segundos se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

10 **Ejemplo de referencia 25**

Una composición que contiene 415 mg de paracetamol recubierto (que corresponden a 250 mg de paracetamol)

Se preparó una composición que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 tal como sigue:

Combinación 1:	% en peso	g
Kelcogel LT100	50	18,78
Xilitol	50	18,78

Combinación 2:	% en peso	g
Aroma de vainilla	92,2	2,25
PVP K25	7,8	0,19

Combinación 3:	% en peso	g
Combinación 1	33,2	10,5
Combinación 2	2,15	0,678
Glicerol	2,66	0,840
Paracetamol recubierto	57,1	18,06
Glicerol	4,81	1,52

Combinación 4:	% en peso	g
PVP K25	9,5	4,00
Glicerol	4,8	2,00
Etanol al 99,9%	85,7	36,01

Combinación 1: se mezclan Kelcogel LT100 y Xilitol en un mortero hasta formar una combinación homogénea.

Combinación 2: se muele el aroma de vainilla en un mortero y se añade la PVP K25 gradualmente con mezclado para formar una combinación homogénea.

Combinación 3: se mezcla volumétricamente la combinación 1 de manera gradual en la combinación 2 con una espátula para masa o tarjeta para mezclar. Se añade glicerol gradualmente con mezclado lento continuo y se forma un producto granulado uniforme. Se añade paracetamol recubierto con mezclado lento continuo y se añade la parte final del glicerol para formar un producto granulado uniforme.

Combinación 4: se mezclan etanol y PVP K25 y se agita hasta obtener una mezcla transparente. Se añade el glicerol y se agita hasta obtener una mezcla transparente. Se vierte la combinación 4 en un frasco pulverizador de 50 ml con boquilla.

Preparación de la cuchara médica: se pulveriza dos veces el lado cóncavo de una cuchara médica con la combinación 4 (aproximadamente 60 mg) y se coloca en un horno a 45°C durante 30 minutos.

- 5 Se pesan 720 ± 20 mg/dosis en una cuchara de medicina preparada y se distribuyen presionando los gránulos contra la cuchara con un tapón. La capa final de gránulos yace en el fondo de la cuchara y tiene aproximadamente 2 mm de altura.

Prueba de goteo:

- 10 A la forma farmacéutica anterior se le añaden 5 ml de agua del grifo. Tras aproximadamente 30 segundos se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

Prueba de disolución:

- 15 Cuatro cucharas de disolución preparadas tal como se describe anteriormente se colocaron en un medio de disolución tras retirar el mango y se ayudaron por una pesa de plomo pegada al fondo cóncavo externo mediante lo cual las cucharas se ubicaron en el fondo de cada uno de los recipientes de disolución que comprendían 900 ml de medio y equipados con una paleta que rota a 50 rpm.

Medios:

HCl 0,1 N ~ pH 1 (medio de prueba 1): recipiente 5 y 6

Se añaden 1000 ml de agua purificada a un frasco de tapa azul de 5000 ml.

Se añaden cuidadosamente 25,5 ml de HCl al 37% en peso al frasco de tapa azul de 5000 ml.

- 20 Se añade agua purificada hasta alcanzar 3000 ml.

Se mide el pH de la disolución

Disolución de fosfato 0,05 M pH 4,5 (medio de prueba 2): recipientes 3 y 4

Se añaden 750 ml de una disolución de KH_2PO_4 0,2 M (preparada según QCF026) a un frasco de tapa azul de 5000 ml.

- 25 Se añaden 2250 ml de agua Elix.

Se mide el pH de la solución. El pH cambió a 4,8 tras la adición de la muestra.

ES 2 517 244 T3

Disolución patrón de fosfato 0,05 M pH 6,8 (medio de prueba 3) recipiente 1 y 2

Procedimiento de disolución:

Se colocan 895 g de medio de disolución desgasificado en los recipientes 1 a 6.

Recipiente 1 y 2: tampón fosfato pH 6,8.

5 Recipiente 3 y 4: disolución de fosfato pH 4,5.

Recipiente 5 y 6: HCl 0,1 N.

Se colocan 200 ml de tampón diluyente en el recipiente patrón.

Tras el diagnóstico celular, se reemplaza el tampón diluyente del recipiente patrón con 250 ml de disolución patrón (0,2 mg de paracetamol/ml).

Principio analítico	UV en línea
API	Paracetamol
Método	USP 2 (paleta)
Desgasificación	Filtración a vacío a 41°C
Temperatura	37°C±0,5°C
Volumen	900±0,2% (895 ml + 4 ml)
Detección	280 nm
Velocidad de rotación	50 rpm
Filtros	0,7 μ filtro de flujo completo
Frecuencia de detección	cada 5 min en 60 minutos

10

Preparación de la muestra:

Se retira cuidadosamente el mango de la cuchara usando un par de tijeras.

Se coloca una pesa de plomo en el fondo externo de la unidad de cuchara.

Se añaden 4 ml de agua del grifo (temperatura ambiente) a la unidad de prueba.

15 Resultados:

Tabla 1. Tiempo de liberación y % de material disuelto como una función del pH.

Disolución	pH	Tiempo de liberación en el que hay menos del 0,5% de aumento de la última medición ($\Delta < 0,5\%$ absoluto)	% disuelto, 60 min
HCl 0,1 N	1	35	93,9
		50	90,4

(continuación)

Fosfato 0,05 M	4,5	15	90,8
		10	90,8
Fosfato 0,05 M	6,8	15	85,4
		10	86,8

Conclusiones:

- 5 Los resultados demuestran una tasa de disolución rápida del paracetamol desde el producto de prueba. Sin embargo, a pH bajo la liberación es relativamente más lenta en comparación con pH 4,5 y 6,8. Obsérvese que la goma gellan no se disuelve una vez que se ha gelificado por tanto todos los recipientes de disolución contienen una cantidad alta de sustancias que no se disuelven. Además de la diferencia de pH de los medios, debe observarse la diferencia en la composición iónica ya que esto posiblemente podría afectar a la liberación del fármaco. Además, se observa que liberación del fármaco es aproximadamente del 91-94% a pH 1 y 4,5 y del 85-87% a pH 6,8. Como esta prueba se realizó en n=2 no es posible concluir si esto es significativo y podría relacionarse con el recubrimiento específico del paracetamol.

- 15 Durante la disolución se observa que la formulación se disgrega en los 3 medios tal como se ilustra en las fotografías presentadas en las figuras 6, 7 y 8 con material homogéneo fino lo más prominente en la disolución tampón a pH 6,8 (figura 8). Se observan láminas esponjosas ligeramente mayores, sin embargo todavía homogéneas de material a pH 4,8 (figura 7). A pH bajo, la formulación todavía se disgrega completamente para dar más material no homogéneo variando el tamaño de las láminas individuales aproximadamente desde 1 hasta 5 mm (figura 6).

El resultado de la disolución se deduce de la figura 9.

- 20 Se ha obtenido un resultado similar con el siguiente medio:

Fluido gástrico simulado, (catión 0,072 M)- modificado SGF USP como sin enzimas y con 2,1 x cationes en 6 recipientes:

- Se añaden 5000 ml de agua purificada a un recipiente de plástico de 25 l.
- Se añaden cuidadosamente 70 ml de HCl al 37% en peso al recipiente de plástico.
- 25 • Se pesan 42,07 g±0,1 g de NaCl y se añaden al recipiente de plástico.
- Se disuelve la sal y se añade agua purificada hasta alcanzar 10000 ml.
- Se mide el pH de la disolución.

Ejemplo de referencia 26

Una composición que contiene 200 mg de ibuprofeno recubierto

- 30 Se preparó una composición que tiene una forma tal como se esboza en la figura 1 tal como sigue:

Combinación 1:	% en peso	g
Kelcogel LT100	50	18,72
Xilitol	50	18,76

ES 2 517 244 T3

Combinación 2:		
Aroma de vainilla	92,2	2,24
PVP K25	7,8	0,19

Combinación 3:		
Combinación 1	50,7	5,67
Combinación 2	3,29	0,33
Glicerol	6,00	0,60
Ibuprofeno recubierto	40,0	4,00

Combinación 4:	% en peso	g
PVP K25	9,5	4,00
Glicerol	4,8	2,00
Etanol al 99,9%	85,7	36,01

Combinación 1: se mezclan Kelcogel LT100 y xilitol en un mortero hasta formar una combinación homogénea.

Combinación 2: se muele el aroma de vainilla en un mortero y se añade la PVP K25 gradualmente con mezclado para formar una combinación homogénea.

Combinación 3: se mezcla volumétricamente la combinación 1 de manera gradual en la combinación 2 con una espátula para masa o tarjeta para mezclar. Se añade glicerol gradualmente con mezclado lento continuo y se forma un producto granulado uniforme. Se añade ibuprofeno gradualmente con mezclado lento continuo.

Combinación 4: se mezclan etanol y PVP K25 y se agita hasta obtener una mezcla transparente. Se añade el glicerol y se agita hasta obtener una mezcla transparente. Se vierte la combinación 4 en un frasco pulverizador de 50 ml con boquilla.

Preparación de la cuchara médica: se pulveriza dos veces el lado cóncavo de una cuchara médica con la combinación 4 (aproximadamente 60 mg) y se coloca en un horno a 45°C durante 30 minutos.

- 5 Se pesan 500±20 mg/dosis en una cuchara de medicina preparada y se distribuyen presionando los gránulos contra la cuchara con un tapón. La capa final de gránulos yace en el fondo de la cuchara y tiene aproximadamente 2 mm de altura. Se pulveriza dos veces la cuchara con la combinación 4 (aproximadamente 60 mg) y se coloca en un horno a 45°C durante 30 minutos, evaporando el etanol.

Prueba de goteo:

A la forma farmacéutica anterior se le añaden 5 ml de agua del grifo. Tras aproximadamente 30 segundos se absorbe el líquido. Se da la vuelta a la cuchara y se mantiene invertida durante 2 min. El material de prueba no se cayó y pasó la prueba.

5 **Ejemplo 27**

Pauta relativa a la razón eficaz entre la goma gellan granulada con xilitol con respecto al tiempo de gelificación y cantidad de agua necesaria para obtener un gel eficaz (300 mg de mezcla)

10 El xilitol permite la penetración del agua en los gránulos y garantiza una hidratación eficaz y rápida de la goma. El aglutinante usado es glicerol al 7,0% en peso de la formulación total. El procedimiento de granulación es idéntico a la formulación placebo del ejemplo 23. Tal como se deduce de la tabla 2, el xilitol reduce el tiempo de gelificación y aumenta el intervalo de agua resultante necesaria para obtener una gelificación suficiente ya que la mezcla 50%/50% es menos sensible a la cantidad de agua añadida que la mezcla que comprende un 20% de xilitol. Claramente cuanto menos goma gellan esté presente, menos agua deberá añadirse para evitar la presencia inconveniente de agua en exceso en la formulación.

Tabla 2	A	B	C	D	E (ciego)
% de goma gellan	100	80	50	20	0
% de xilitol	0	20	50	80	100
Agua añadida a la(s) cuchara(s)	3, 4, 5 ml	4 y 5 ml	4 y 5 ml	3 ml	3 ml
Tiempo y calidad de gelificación	Gelificación insuficiente para las 3 cucharas ya que todavía está presente gránulo seco en la cucharas tras 30 segundos.	Gelificación suficiente con sólo 5 ml. Tiempo de gelificación entre 10-12 segundos	Gelificación suficiente con 4 ml así como 5 ml de agua añadida y se completó en el plazo de 10 segundos.	Gelificación buena, sin embargo agua en exceso presente	Sin gelificación

15

También se dan a conocer:

1. Un vehículo para la administración oral de uno o más principios activos, comprendiendo el vehículo una goma gellan dispuesta en una configuración que permite la difusión de agua óptima de manera que tras la adición de una cantidad predeterminada de un medio acuoso, sin la necesidad de aplicar fuerzas de cizallamiento u otras fuerzas de mezclado, en el intervalo de un periodo de tiempo de 5 minutos o menos se hincha y/o se gelifica y la textura del vehículo hinchado es similar a la de un flan blando y tiene una viscosidad de al menos aproximadamente 10.000 mPas medida mediante un viscosímetro Brookfield con un husillo LV n.º 4 a 6 rpm y a 20-25°C.
2. Un vehículo según el punto 1, en el que la viscosidad está un intervalo de desde 10.000 hasta 99.000 mPas.
- 25 3. Un vehículo según el punto 1 ó 2 que comprende además un agente de hinchamiento y/o gelificante seleccionado de hidrocoloides y agentes hidrogelificantes tales como ácido alginico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de amonio, alginato de calcio, alginato de propano-1,2-diol, agar, carragenanos, alga *Eucheuma* procesada, goma garrofín, goma guar, tragacanto, goma arábica, goma xantana, goma karaya, goma tara, konjac, pectinas, derivados de celulosa tales como: metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa hidrolizada enzimáticamente, gelatina o mezclas de los mismos.
- 30 4. Un vehículo según cualquiera de los puntos anteriores, en el que la goma gellan tiene un tamaño medio de partícula dentro de 44-707 µm (de 25 de malla a 300 de malla).
5. Un vehículo según cualquiera de los puntos anteriores, en el que la goma gellan está acilada dentro de un grado

de 0 a 4 por cada dos repeticiones de la unidad de glucosa-ramnosa-glucosa-ácido glucurónico del polímero.

6. Un vehículo según el punto 5, en el que la goma gellan tiene un grado de acilación de un glicerato por repetición y un acetato por cada dos repeticiones.
7. Un vehículo según cualquiera de los puntos anteriores, que, cuando se pone en contacto con agua, forma un hidrogel microporoso que tiene un tamaño de poro de como máximo 4 Å.
8. Un vehículo según cualquiera de los puntos 1-6, que, cuando se pone en contacto con agua, forma un hidrogel macroporoso que tiene un tamaño de desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 15 Å.
9. Un vehículo según cualquiera de los puntos anteriores que comprende además un agente que mejora el hinchamiento de la goma gellan.
10. Un vehículo según el punto 9, en el que el agente es un agente hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en electrolitos, ácidos orgánicos y agentes osmóticos, y mezclas de los mismos.
11. Un vehículo según el punto 9 ó 10, en el que el agente es un agente osmótico seleccionado del grupo que consiste en polímeros acrílicos y vinílicos hidrófilos, polisacáridos, PEO, PEG, PPG, poli(metacrilato de 2-hidroxi-etilo), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), PVP, PVA, copolímeros de PVA/PVP, HEC, HPC, HPMC, CMC, CEC, alginato de sodio, policarbófilo, gelatina y glicolato sódico de almidón, y mezclas de los mismos.
12. Un vehículo según cualquiera de los puntos 9-11, en el que el agente es un agente osmótico seleccionado del grupo que consiste en PEO, PEG, PVP, HPMC y poli(ácido acrílico), y mezclas de los mismos.
13. Un vehículo según cualquiera de los puntos 9-12, en el que el agente es un agente osmótico seleccionado del grupo que consiste en sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, carbonato de sodio, sulfato de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, manitol, xilitol, urea, sorbitol, inositol, rafinosa, sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, inulina, azúcar instantáneo, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico y mezclas de los mismos.
14. Un vehículo según cualquiera de los puntos 9-13, en el que el agente es un agente osmótico seleccionado del grupo que consiste en glucosa, lactosa, sacarosa, manitol, xilitol y cloruro de sodio, y mezclas de los mismos.
15. Un vehículo según el punto 9, en el que el agente es un electrolito, una sustancia ionizable, que se selecciona del grupo que consiste en sales ionizables monovalentes, divalentes o multivalentes.
16. Un vehículo según el punto 15, en el que la sal se selecciona de sales inorgánicas, incluyendo diversos bromuros, boratos, cloruros, sulfatos, etc. de metal alcalino y/o alcalinotérreo, y sales orgánicas alcalinotérricas ionizables tales como citratos, acetatos, lactatos, etc.
17. Un vehículo según el punto 16, en el que la sal se selecciona de sulfato de calcio, cloruro de sodio, sulfato de potasio, carbonato de sodio, cloruro de litio, fosfato de tripotasio, borato de sodio, bromuro de potasio, fluoruro de potasio, bicarbonato de sodio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de calcio, sulfato de magnesio, cloruros de metal alcalino, fluoruro de sodio, ácidos orgánicos tales como cítrico, succínico, fumárico, málico, maleico, glutárico, láctico y/o; sulfatos de metal alcalino tales como sulfato de sodio; dihidrogenofosfato de sodio, monohidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, y mezclas de los mismos, y cationes metálicos multivalentes.
18. Un vehículo según el punto 17, en el que la sal es sulfato de calcio o cloruro de sodio.
19. Un vehículo según el punto 9, en el que el agente es un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido benzoico, ácido succínico, ácido cítrico y ácido adípico, y otros ácidos orgánicos farmacéuticamente aprobados.
20. Un vehículo según cualquiera de los puntos anteriores que comprende además uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en tensioactivos, agentes colorantes, agentes edulcorantes, agentes enmascarantes del sabor, antioxidantes, polisacáridos, azúcares, agentes humectantes, absorbentes de UV, agentes de suspensión, estabilizadores, solubilizantes, conservantes, adyuvantes de procesamiento, agentes de control de pH, plastificantes; agentes enmascarantes del olor, nutrientes, agentes aromatizantes, agentes enmascarantes del aroma, emulsionantes, agentes espesantes, agentes dispersantes, inhibidores del crecimiento cristalino, promotores de la cristalización, agentes quelantes, tampones, bases y agentes antimicrobianos, y mezclas de los mismos.

21. Un vehículo según cualquiera de los puntos anteriores que comprende además glicerol.
22. Un vehículo según cualquiera de los puntos anteriores que comprende un agente de ajuste de pH seleccionado del grupo que consiste en cualquier material que sea adecuado para ajustar el pH de un gel acuoso tal como bicarbonato de sodio, fosfato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, estannato de sodio, trietanolamina, ácido cítrico, ácido clorhídrico, citrato de sodio y combinaciones de los mismos.
23. Un vehículo según el punto 22, en el que el agente de ajuste del pH está presente en una cantidad para ajustar el pH del gel formado tras la adición de un medio acuoso hasta de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 11, preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 9, y más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 8.
24. Un vehículo según el punto 22, en el que el agente de ajuste de pH está presente en una cantidad de desde el 0,01% hasta el 15% en peso tal como desde el 0,05% hasta el 5% en peso.
25. Un vehículo según cualquiera de los puntos anteriores que comprende un agente humectante seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos anfóteros (anfipáticos/anfífilos) y tensioactivos no iónicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo poloxámero, PEG y PEO; sulfatos alcanometálicos, en los que el grupo alquilo es de desde 1 hasta 14 átomos de carbono, tales como metilsulfato de sodio, laurilsulfato de sodio y también como dioctilsulfosuccinato de sodio.
26. Un vehículo según cualquiera de los puntos anteriores en forma de una combinación en polvo.
27. Un vehículo según cualquiera de los puntos 1-25 en forma de gránulos, perlas, oblatos o microgránulos.
28. Un vehículo según cualquiera de los puntos anteriores, en el que al menos uno de los aditivos según cualquiera de los puntos 9-24 y/o el agente de hinchamiento y/o gelificación se añade a un material granulado.
29. Un vehículo según cualquiera de los puntos 1-25 en forma de un granulado.
30. Un vehículo según cualquiera de los puntos anteriores que comprende además uno o más principios activos.
31. Un vehículo según el punto 30, en el que un principio activo está presente en una mezcla con el vehículo..
32. Un vehículo según el punto 28 ó 29, en el que un principio activo está presente en el granulado.
33. Un vehículo según el punto 30, en el que el principio activo está presente en una forma recubierta y/o microencapsulada o incrustado en una matriz.
34. Un vehículo según el punto 30, en el que el principio activo está presente en una forma que permite la liberación controlada del principio activo.
35. Un vehículo según cualquiera de los puntos anteriores, en el que el vehículo pasa la prueba de goteo descrita en el presente documento.
36. Una composición farmacéutica para la administración oral que comprende uno o más principios activos y una goma gellan dispuesta en una configuración que permite la difusión de agua óptima de manera que tras la adición de una cantidad predeterminada de un medio acuoso, sin la necesidad de aplicar fuerzas de cizallamiento u otras fuerzas de mezclado, en el intervalo de un periodo de tiempo de 5 minutos o menos, la composición se hincha y/o se gelifica y la textura de la composición hinchada es similar a la de un flan suave y tiene una viscosidad de al menos aproximadamente 10.000 mPas mediada mediante un viscosímetro Brookfield con un husillo LV n.º 4 a 6 rpm y a 20-25°C.
37. Una composición farmacéutica según el punto 36 que comprende uno o más principios activos y un vehículo que comprende goma gellan según cualquiera de los puntos 1-35.
38. Una composición farmacéutica según el punto 37, en la que el principio activo está en mezcla con el vehículo.
39. Una composición farmacéutica según el punto 37, en la que el principio activo y el vehículo están en forma de gránulos, perlas, oblatos o microgránulos.
40. Una composición farmacéutica según el punto 37, en la que el principio activo y el vehículo están en forma de un granulado.

41. Una composición farmacéutica según cualquiera de los puntos 36-40, que pasa la prueba de goteo descrita en el presente documento.
42. Una composición farmacéutica según cualquiera de los puntos 36-41 en forma de una forma farmacéutica sólida.
43. Una composición farmacéutica según el punto 42 en forma de una forma farmacéutica unitaria.
- 5 44. Una composición farmacéutica según cualquiera de los puntos 36-43 en forma de un kit de dosificación que comprende una unidad dispensadora que incorpora la forma farmacéutica sólida.
45. Una composición farmacéutica según el punto 44, en la que la unidad dispensadora es una cuchara.
- 10 46. Una unidad dispensadora que comprende una composición farmacéutica para la administración oral que comprende uno o más principios activos y una goma gellan dispuesta en una configuración que permite la difusión de agua óptima de manera que tras la adición de una cantidad predeterminada de un medio acuoso, sin la necesidad de aplicar fuerzas de cizallamiento u otras fuerzas de mezclado, en el intervalo de un periodo de tiempo de 5 minutos o menos, la composición se hincha y/o se gelifica y la textura de la composición hinchada es similar a la de un flan suave y tiene una viscosidad de al menos aproximadamente 10.000 mPas mediada mediante un viscosímetro Brookfield con un husillo LV n.º 4 a 6 rpm y a 20-25°C.
- 15 47. Una unidad dispensadora según el punto 46, en la que la composición farmacéutica es según cualquiera de los puntos 36-45.
48. Una unidad dispensadora según el punto 46 ó 47 en forma farmacéutica unitaria.
49. Una unidad dispensadora según cualquiera de los puntos 46-48, en la que la composición farmacéutica se adhiere o se pega a una superficie de la unidad dispensadora.
- 20 50. Una unidad dispensadora según cualquiera de los puntos 46-49 que tiene una superficie cóncava.
51. Una unidad dispensadora según cualquiera de los puntos 46-50 en forma de una cuchara.
52. Una unidad dispensadora según el punto 51 en la que la composición farmacéutica se adhiere o se pega a la parte cóncava de la cuchara.
- 25 53. Una unidad dispensadora según cualquiera de los puntos 49-52, en la que el pegamento comprende uno o más componentes en forma líquida o en disolución seleccionados del grupo que consiste en alcoholes sacáricos, azúcares, polivinilpirrolidona (PVP), gomas.
54. Una unidad dispensadora según cualquiera de los puntos 49-53, en la que el pegamento comprende una mezcla de PVP y glicerol.
- 30 55. Un método para preparar una composición farmacéutica según cualquiera de los puntos 36-45, comprendiendo el método combinar los componentes secos para dar una mezcla homogénea y opcionalmente granular la mezcla con un aglutinante.
56. Un método para preparar una composición farmacéutica según cualquiera de los puntos 36-45 que comprende uno o más excipientes y/o principios activos que tienen una solubilidad sustancialmente inferior a la solubilidad de la goma gellan.
- 35 57. Un método según el punto 56 que comprende
- i) granular una primera combinación que comprende goma gellan pero esencialmente no contiene el uno o más excipientes y/o principios activos que tienen una solubilidad sustancialmente inferior a la solubilidad de la goma gellan,
- 40 ii) añadir el uno o más excipientes y/o principios activos que tienen una solubilidad sustancialmente inferior a la solubilidad de la goma gellan a la primera combinación granulada.
58. Un método según el punto 57 en el que el uno o más excipientes y/o principios activos que tienen una solubilidad sustancialmente inferior a la solubilidad de la goma gellan se añaden a la primera combinación granulada como combinación o granulada con excipientes adicionales.

REIVINDICACIONES

1. Unidad diferenciada en forma de un comprimido, una cápsula, un sello o un sobre para la administración oral de uno o más principios activos, comprendiendo la unidad diferenciada un vehículo que comprende

5 i) una goma gellan que tiene un grado de acetilación de un glicerato por repetición y un acetato por cada dos repeticiones, y

ii) un agente hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en electrolitos, ácidos orgánicos y agentes osmóticos, y mezclas de los mismos, para mejorar el hinchamiento de la goma gellan,

10 hinchándose y/o gelificándose la unidad diferenciada tras la adición de una cantidad predeterminada de un medio acuoso, sin la necesidad de aplicar fuerzas de cizallamiento u otras fuerzas de mezclado, en el plazo de un periodo de tiempo de 5 minutos o menos y teniendo la composición hinchada una viscosidad de al menos 10.000 mPa s (10.000 cps) medida mediante un viscosímetro Brookfield con un husillo LV n.º 4 a 6 rpm y a 20-25°C, cuando en un vaso de precipitados de 500 ml se pesan de manera precisa 22 - 88 g de material de prueba, se añaden 500 ml de agua del grifo, se mezcla hasta que todo el material se dispersa/disuelve, y tras 5 min se miden la viscosidad y la temperatura, estando centrado el husillo del viscosímetro en el recipiente de muestra de prueba, sumergiéndose el husillo apropiadamente hasta el punto medio de la parte estrecha del árbol; y

20 llenándose la unidad diferenciada cuando es una cápsula, un sello o un sobre con una cantidad medida del granulado y estando previsto que la cápsula, el sello o el sobre se abran y se vierta el contenido en una cantidad medida de agua; y estando previsto que cuando la unidad diferenciada es un comprimido se coloque en una cantidad medida de agua, y el comprimido se produce mediante calandrado, moldeo, extrusión o compresión a baja presión, con la condición de que la composición no sean comprimidos obtenidos a partir de una composición que consiste en

Metformina HCL	11 g
Goma gellan con alto contenido en acilo	4,5 g
Carboximetilcelulosa sódica	4,5 g
Goma guar	1 g.

25 2. Unidad diferenciada según la reivindicación 1, en la que el vehículo comprende además un agente de hinchamiento y/o gelificante seleccionado de hidrocoloides y agentes hidrogelificantes tales como ácido algínico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de amonio, alginato de calcio, alginato de propano-1,2-diol, agar, carragenanos, alga *Euchema* procesada, goma garrofín, goma guar, tragacanto, goma arábiga, goma xantana, goma karaya, goma tara, konjac, pectinas, derivados de celulosa seleccionados de: metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa hidrolizada enzimáticamente gelatina o mezclas de los mismos.

30 3. Unidad diferenciada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la goma gellan tiene un tamaño medio de partícula dentro de 44 µm a 707 µm (de 25 de malla a 300 de malla).

35 4. Unidad diferenciada según la reivindicación 1 ó 2, en la que el agente hidrófilo es un agente osmótico seleccionado del grupo que consiste en polímeros acrílicos y vinílicos hidrófilos, polisacáridos, PEO, PEG, PPG, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), PVP, PVA, copolímeros de PVA/PVP, HEC, HPC, HPMC, CMC, CEC, alginato de sodio, policarbófilo, gelatina y glicolato sódico de almidón, y mezclas de los mismos.

5. Unidad diferenciada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente hidrófilo es un agente osmótico seleccionado del grupo que consiste en PEO, PEG, PVP, HPMC y poli(ácido acrílico), y mezclas de los mismos.

40 6. Unidad diferenciada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente hidrófilo es un agente osmótico seleccionado del grupo que consiste en sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, carbonato de sodio, sulfato de sodio, sulfato de litio, sulfato de potasio, sulfato de sodio, manitol, xilitol, urea, sorbitol, inositol, rafinosa, sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, inulina, azúcar instantáneo, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico y mezclas de los mismos.

7. Unidad diferenciada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente hidrófilo es un agente osmótico seleccionado del grupo que consiste en glucosa, lactosa, sacarosa, manitol, xilitol y cloruro de sodio, y mezclas de los mismos.
- 5 8. Unidad diferenciada según la reivindicación 1, en la que el agente hidrófilo es un electrolito que es una sustancia ionizable, que se selecciona del grupo que consiste en sales ionizables monovalentes, divalentes o multivalentes.
9. Unidad diferenciada según la reivindicación 8, en la que la sal se selecciona de sales inorgánicas, incluyendo diversos bromuros, boratos, cloruros, sulfatos de metal alcalino y/o alcalinotérreo, y sales orgánicas alcalinotérricas ionizables tales como citratos, acetatos, lactatos.
- 10 10. Unidad diferenciada según la reivindicación 1 ó 2, en la que el agente hidrófilo es un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido benzoico, ácido succínico, ácido cítrico y ácido adípico, y otros ácidos orgánicos farmacéuticamente aprobados.
- 15 11. Unidad diferenciada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el vehículo comprende además un agente de ajuste de pH seleccionado del grupo que consiste en cualquier material que sea adecuado para ajustar el pH de un gel acuoso tal como bicarbonato de sodio, fosfato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, estannato de sodio, trietanolamina, ácido cítrico, ácido clorhídrico, citrato de sodio y combinaciones de los mismos.
12. Unidad diferenciada según la reivindicación 11, en la que el agente de ajuste de pH está presente en una cantidad de desde el 0,01% hasta el 15% en peso tal como desde el 0,05% hasta el 5% en peso.
- 20 13. Unidad diferenciada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un agente humectante seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos anfóteros (anfipáticos/anfífilos) y tensioactivos no iónicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo poloxámero, PEG y PEO; metilsulfato de sodio, laurilsulfato de sodio y/o dioctilsulfosuccinato de sodio.

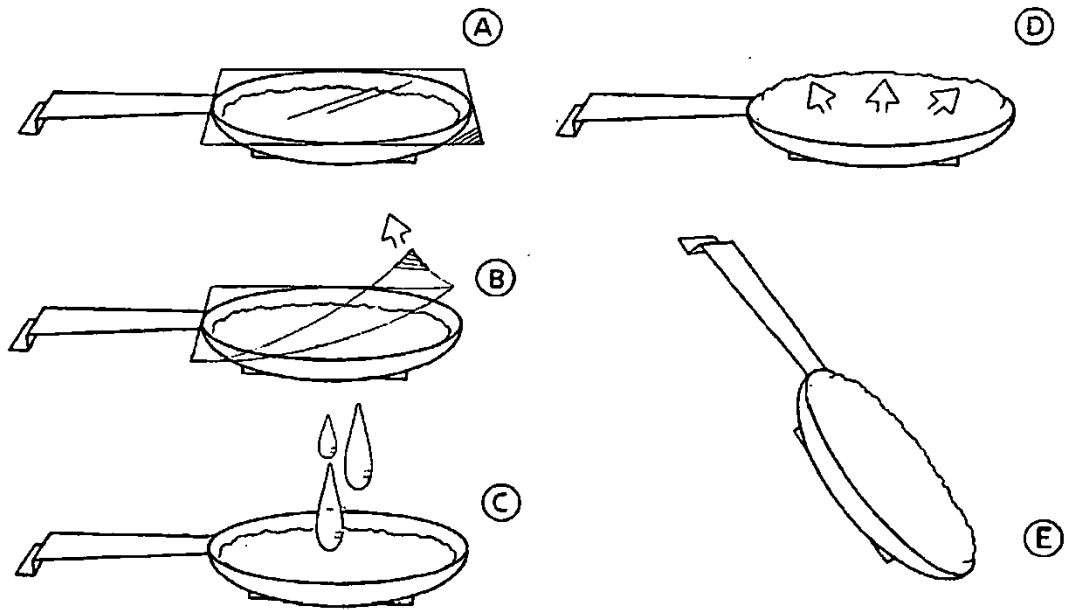


Fig. 1

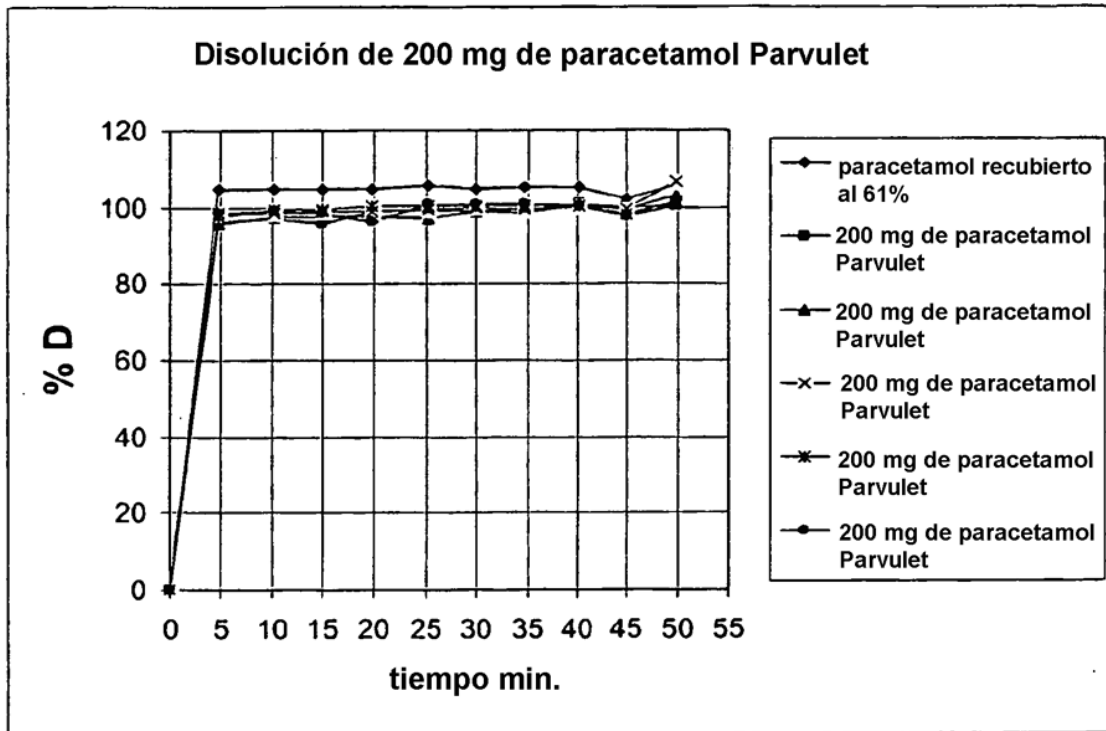


Fig. 2

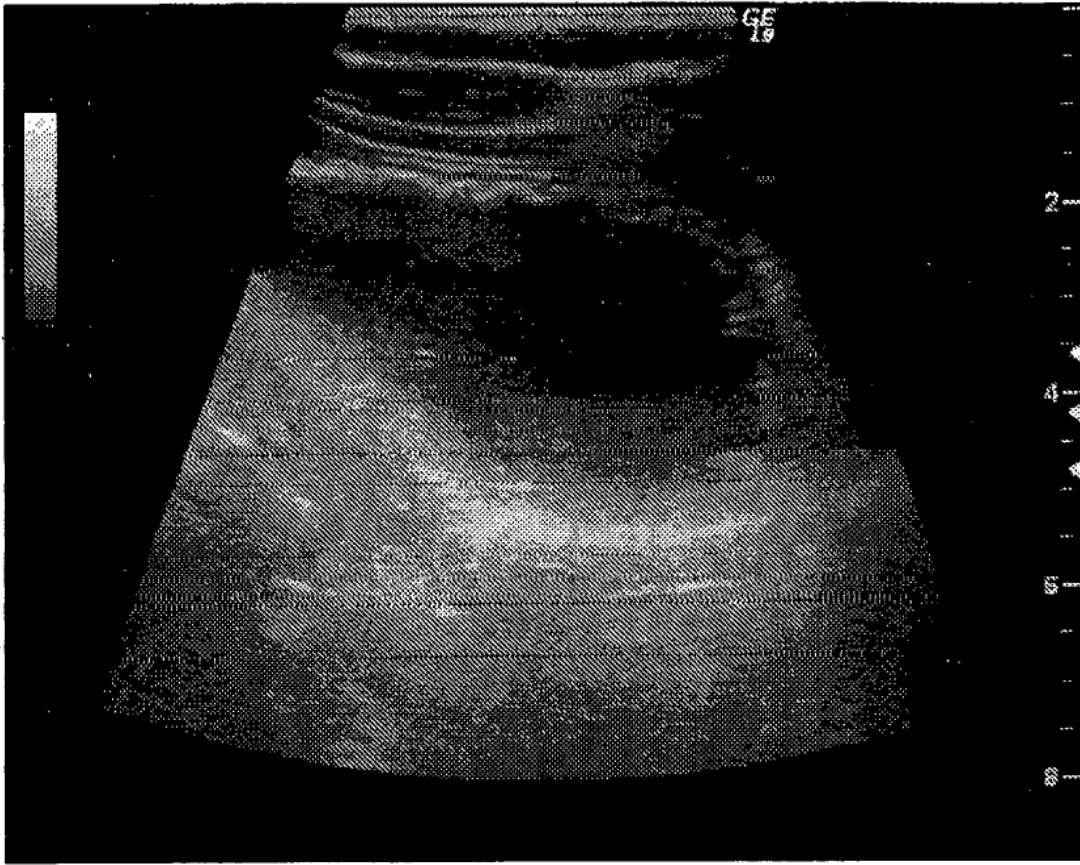


Fig. 3

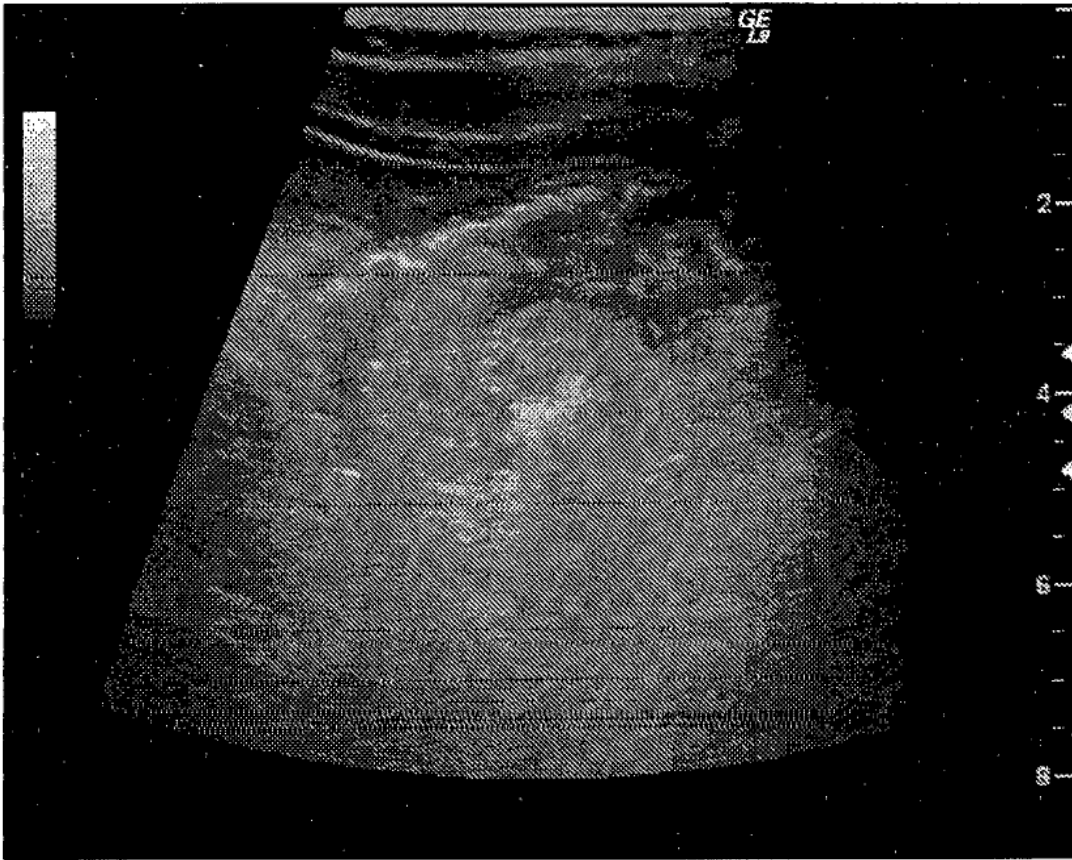


Fig. 4

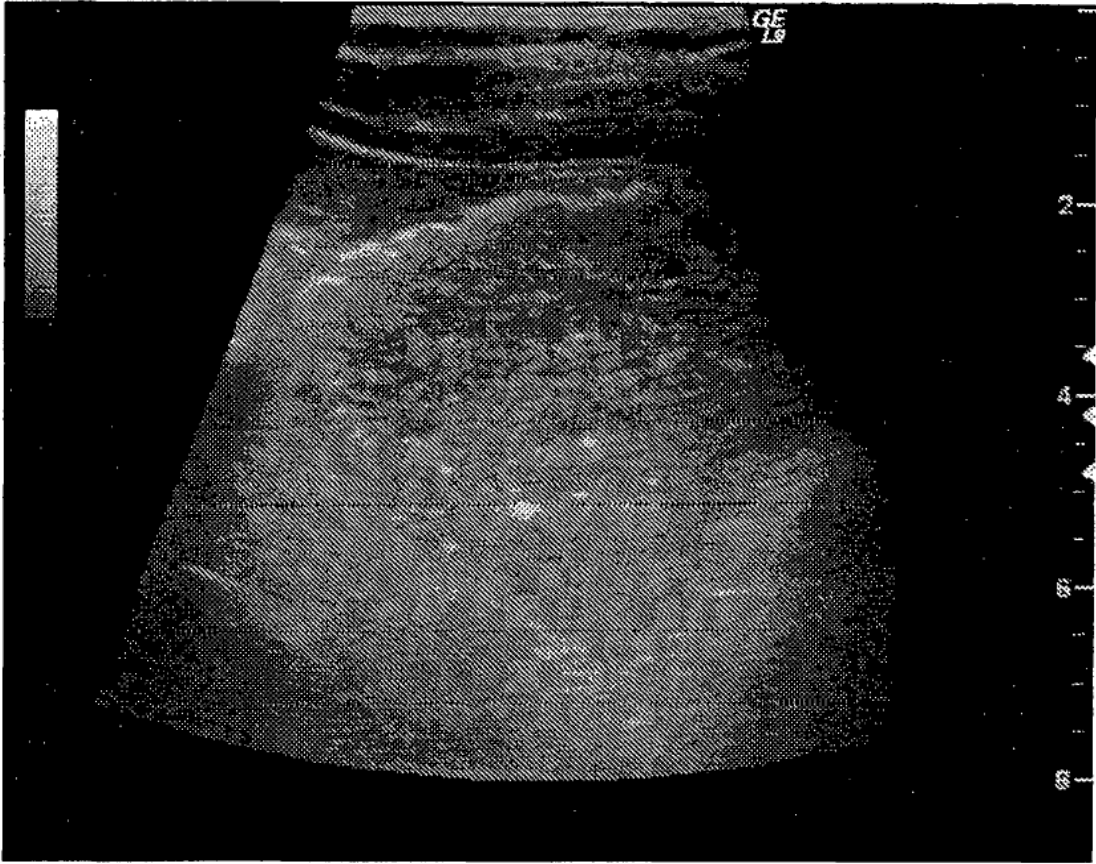


Fig. 5

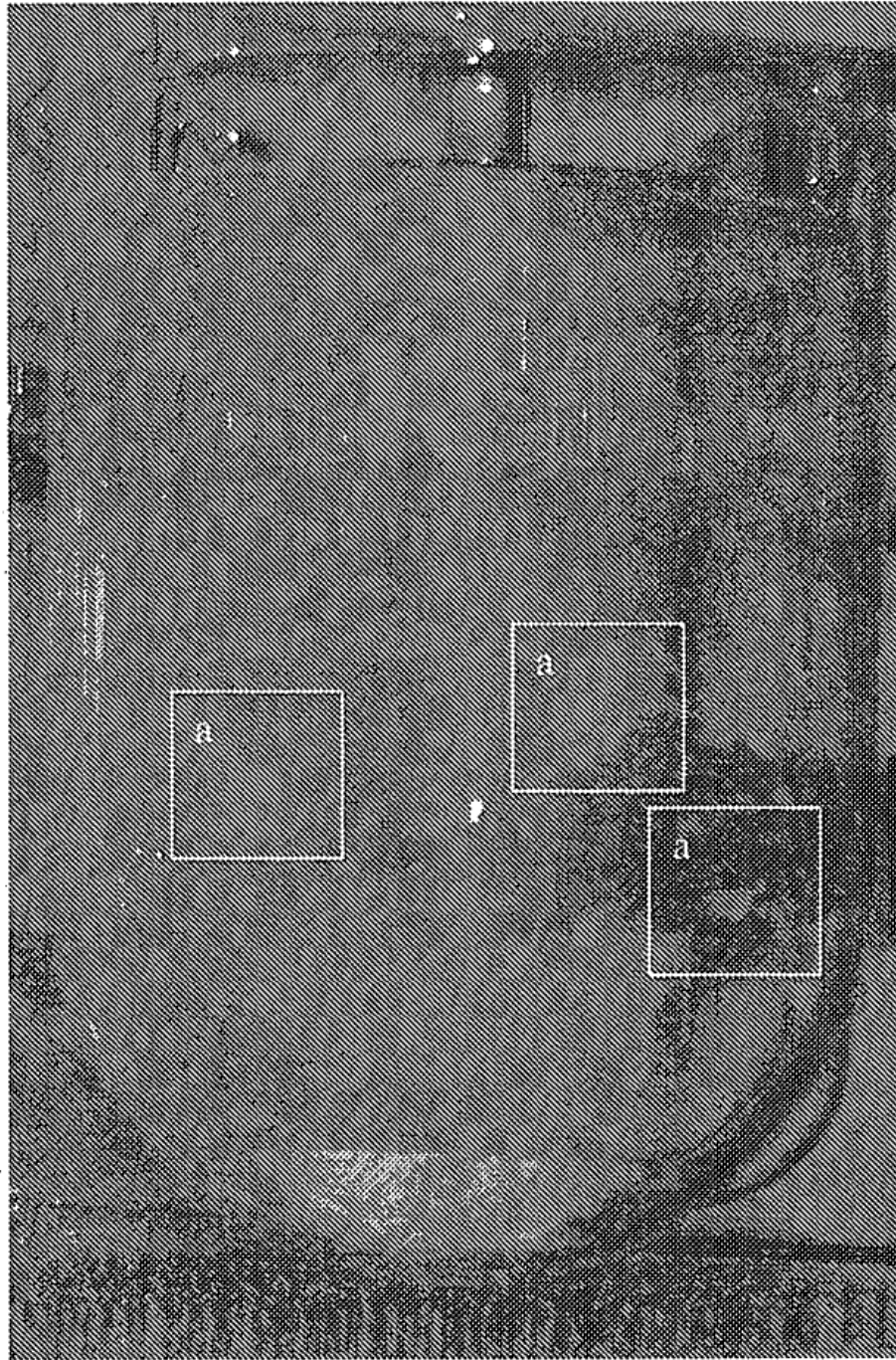


Fig. 6

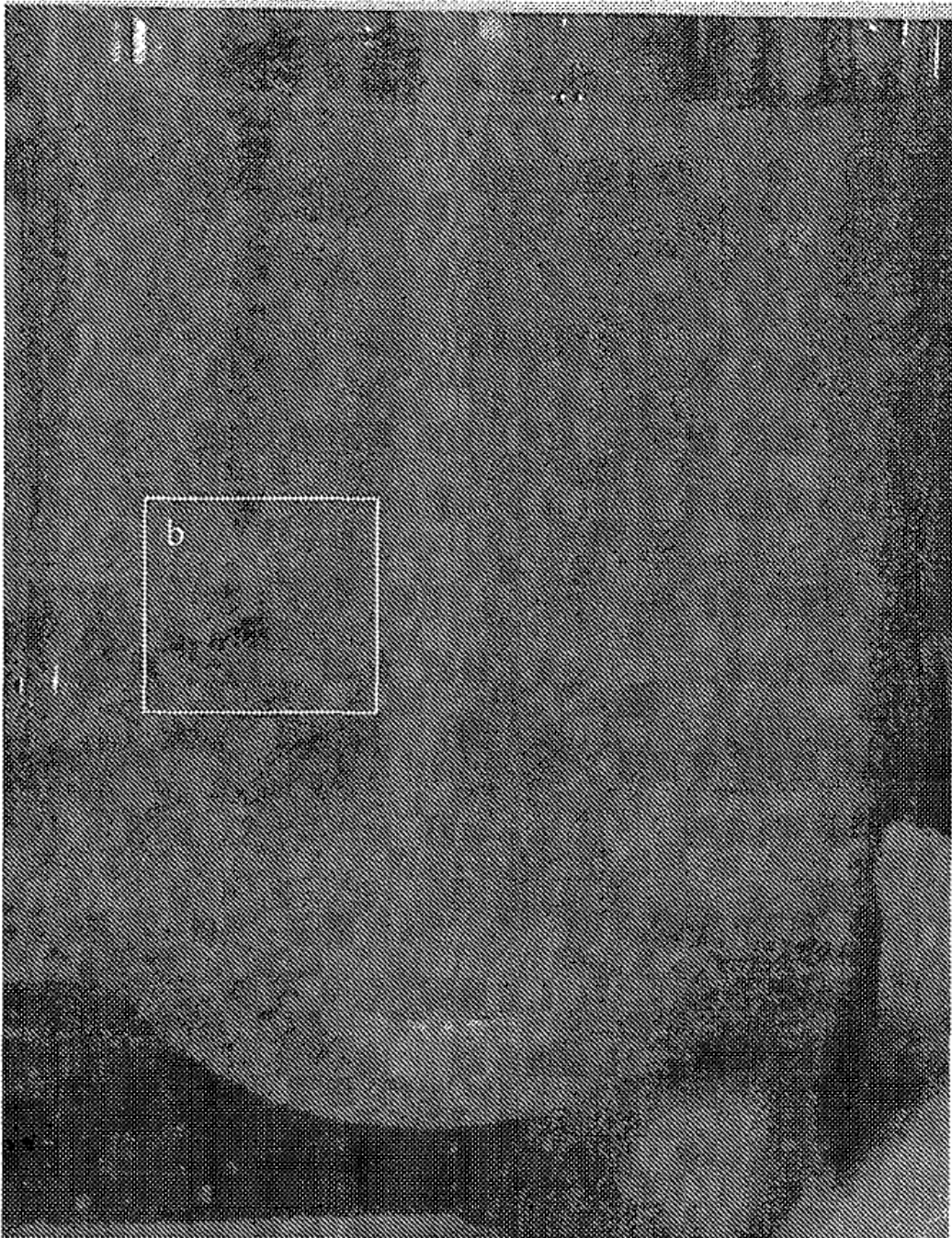


Fig. 7

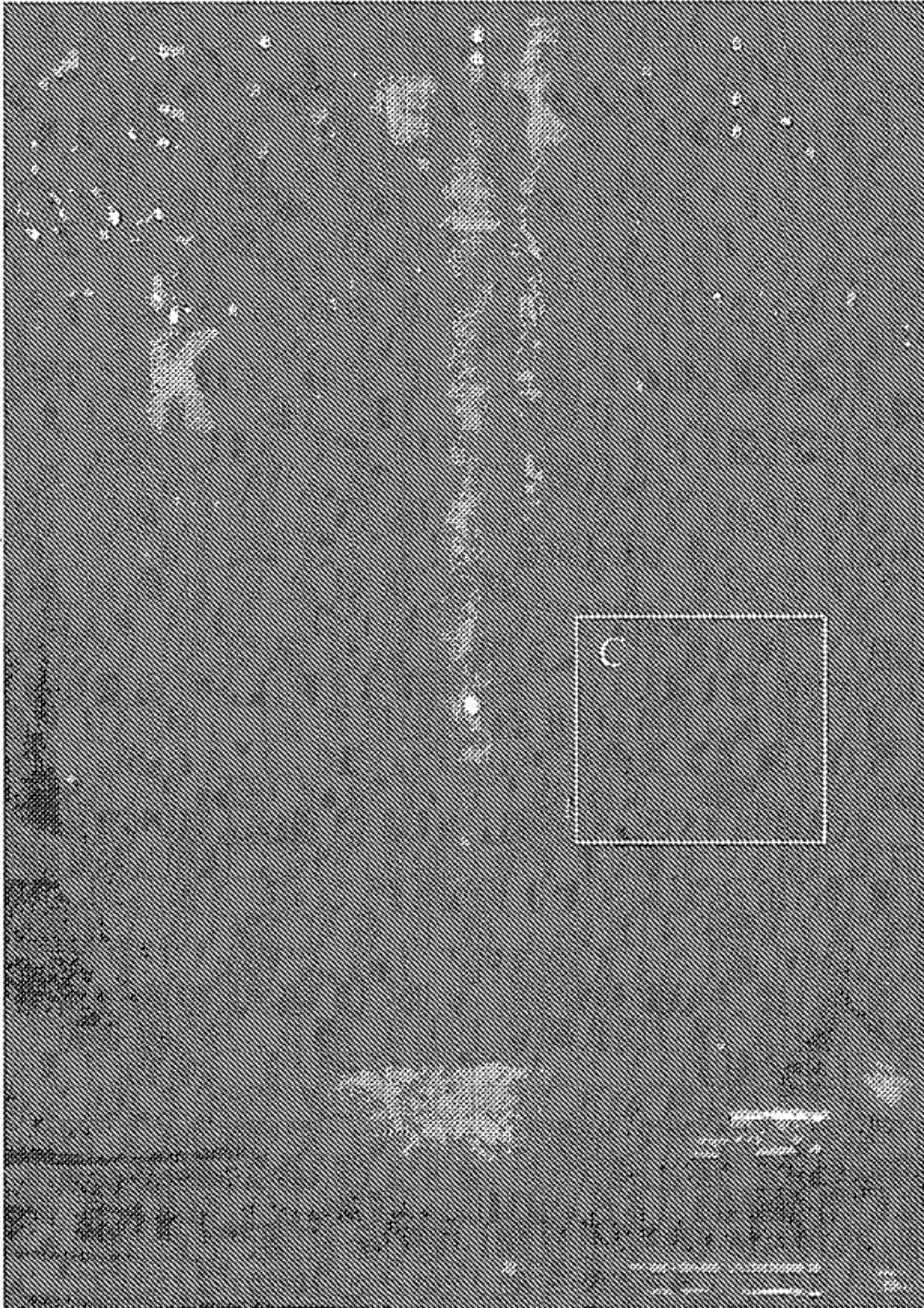


Fig. 8

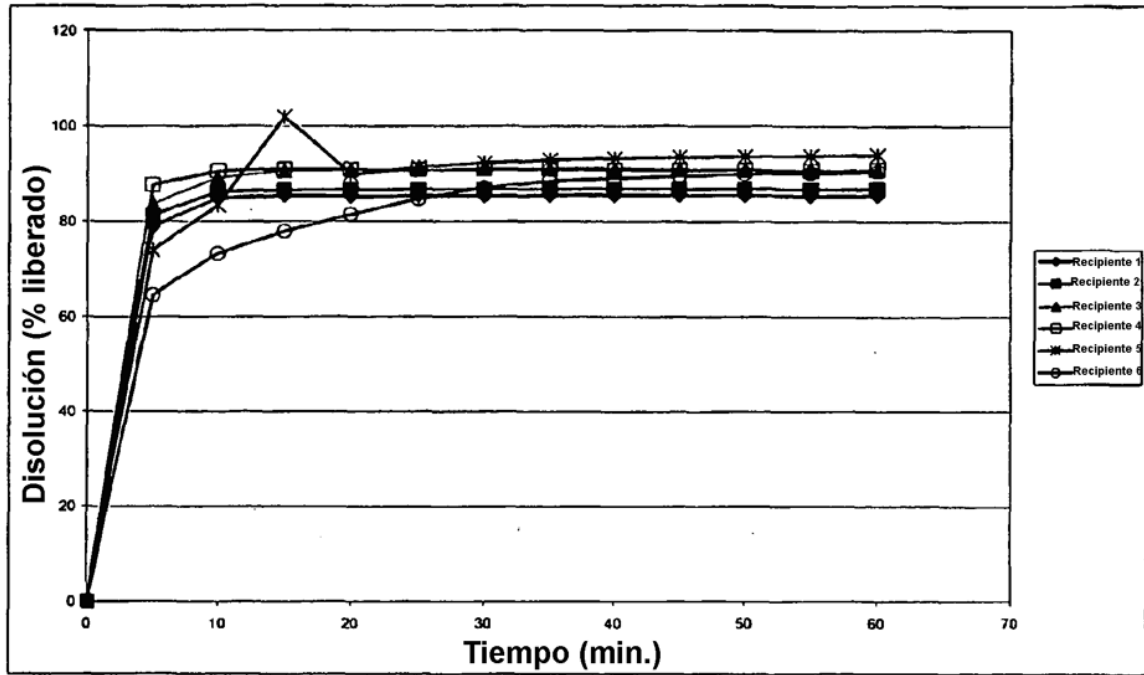


Fig. 9

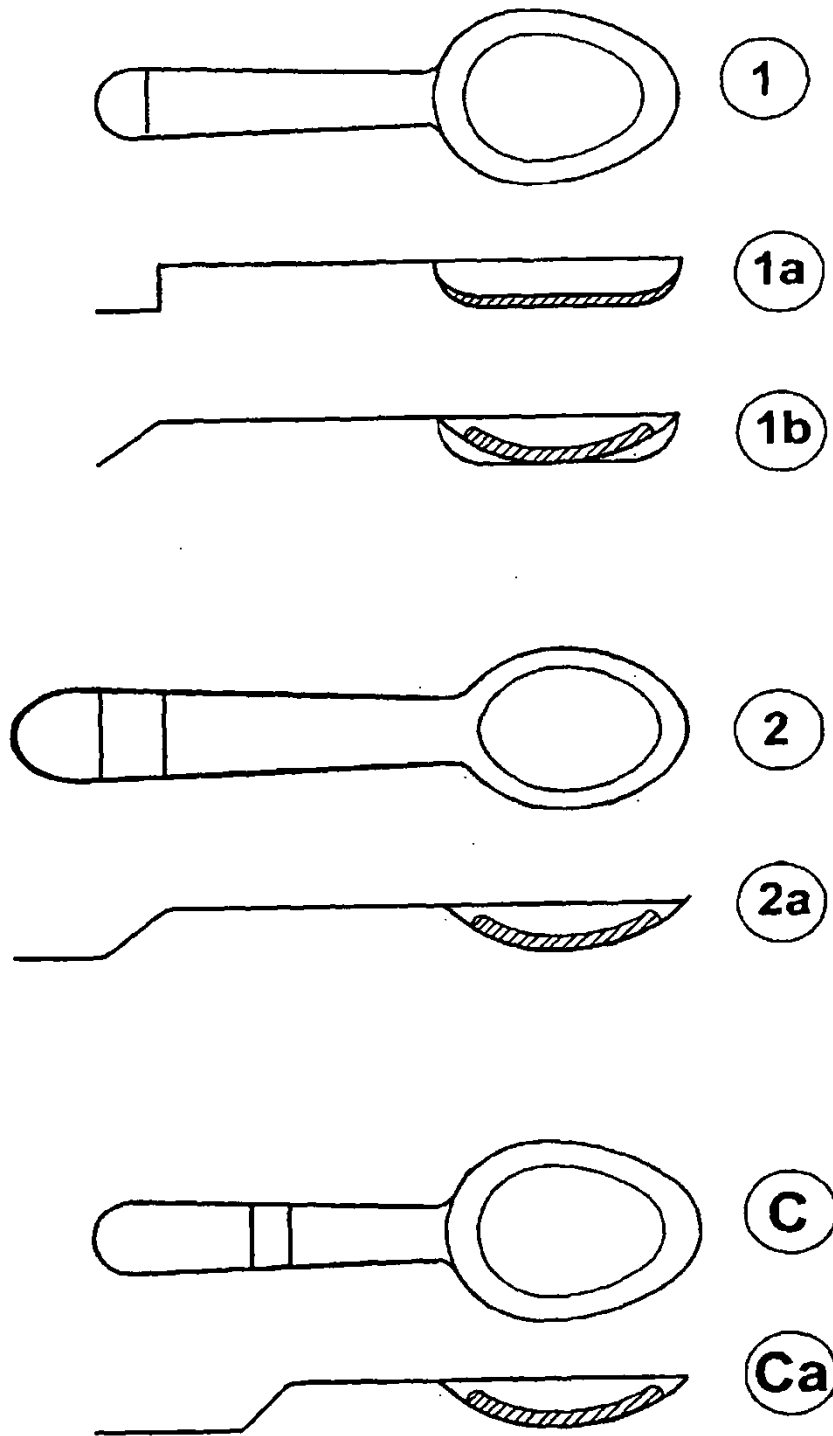


Fig. 10