

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 058**

51 Int. Cl.:

A61K 31/573	(2006.01)	A61K 31/00	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)		
A61K 9/08	(2006.01)		
A61K 9/12	(2006.01)		
A61K 9/16	(2006.01)		
A61K 9/20	(2006.01)		
A61K 9/50	(2006.01)		
A61K 9/70	(2006.01)		
A61P 5/44	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2005 E 05735475 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 1744760**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para terapia a corto plazo con glucocorticoides**

30 Prioridad:

22.04.2004 SE 0401032
22.04.2004 US 564206 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.03.2015

73 Titular/es:

ACUCORT AB (100.0%)
Kullagatan 8-10
252 20 Helsingborg, SE

72 Inventor/es:

SKRTIC, STANKO;
JOHNSSON, JÖRGEN;
LENNERNÄS, HANS;
HEDNER, THOMAS y
JOHANNSSON, GUDMUNDUR

ES 2 531 058 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

Composiciones farmacéuticas para terapia a corto plazo con glucocorticoides

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen glucocorticoides para su uso en situaciones de urgencia aguda en las que se requiere terapia a corto plazo con glucocorticoides. Particularmente, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que están diseñadas para administrarse por personas sin formación médica fuera de un hospital u otro entorno médico o clínico.

Antecedentes de la invención

Los glucocorticoides son esteroides importantes para el metabolismo intermedio, la función inmunitaria, el tejido musculoesquelético y conjuntivo así como el cerebro. La importancia de los glucocorticoides se entiende mejor en pacientes con deficiencia de glucocorticoides. En tales pacientes, la tasa de supervivencia a un año era sólo del 20% en los años 1950 antes de la disponibilidad de terapia sustitutiva con glucocorticoides. El principal uso de los glucocorticoides en la práctica clínica empezó, sin embargo, con su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide en los años 1940. Tanto los glucocorticoides naturales como los sintéticos se han empleado en la gestión de una amplia variedad de estados y desempeñan un papel crucial en muchos tratamientos de urgencia que implican trastornos alérgicos e inflamatorios.

Los glucocorticoides endógenos son esteroides producidos predominantemente en la corteza suprarrenal. El principal glucocorticoide en el organismo es el cortisol. La producción y secreción de cortisol se rige por un sistema complejo y altamente eficaz que incluye el hipotálamo, la hipófisis y las glándulas suprarrenales, es decir el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA). La secreción de cortisol tiene un ritmo de liberación circadiano con valores pico por la mañana temprano y valores valle a medianoche. El eje HPA también se activa por varios factores de estrés físicos y psicológicos. Por tanto, en condiciones de estrés, tales como actividad física, fiebre, cirugía o estrés mental, se aumenta la concentración de cortisol sérico.

La deficiencia corticosuprarrenal da como resultado varios síntomas complejos que resultan de la deficiencia de actividad de hormona corticosuprarrenal. Puede ser de tipo primario como resultado de una enfermedad en la corteza suprarrenal, de tipo secundario (central) debido a la patología específica en el hipotálamo y/o la hipófisis, o de tipo terciario debido a un eje HPA suprimido tras tratamiento con alta dosis de glucocorticoide a largo plazo.

La aparición de insuficiencia corticosuprarrenal puede variar desde insidiosa hasta una situación aguda potencialmente mortal con grave déficit de sal y agua, que conduce a choque y muerte si no se trata rápida y adecuadamente.

La terapia de, por ejemplo, crisis suprarrenal aguda requiere que el uno o más glucocorticoides entren rápidamente (se absorban) en la circulación sistémica a un intervalo de concentración terapéuticamente eficaz (ventana terapéutica). Aunque un número de diversas composiciones farmacéuticas que contienen glucocorticoides ya están en el mercado, la mayoría de éstas no son adecuadas para el tratamiento de un trastorno que requiere terapia a corto plazo con glucocorticoides ya que o bien dan como resultado una aparición demasiado lenta en la circulación sistémica (por ejemplo comprimidos convencionales) o bien un nivel en suero de glucocorticoides demasiado bajo, si lo hay (muchas composiciones farmacéuticas que contienen glucocorticoides están concebidas para el tratamiento local por ejemplo en la nariz o sobre la piel).

Hoy en día existen dos maneras de administrar glucocorticoides en urgencias médicas. Una es la vía parenteral en la que tiene que establecerse una infusión intravenosa (IV) o tiene que administrarse una inyección intramuscular (IM) profunda. Sin embargo, una desventaja de esta administración es que una vía IV puede ser difícil de establecer particularmente en pacientes con circulación periférica comprometida. Además, la administración parenteral requiere personal cualificado y por tanto se limita a ambulancias con personal bien capacitado y entornos intrahospitalarios.

La otra vía de administración es tradicionalmente mediante administración oral usando un comprimido de betametasona que puede disolverse en agua. Esta vía se usa principalmente en clínicas ambulatorias y para la automedicación de pacientes. Sin embargo, las desventajas son el tiempo de demora considerable cuando se prepara la disolución y el tiempo desde la ingestión hasta que se obtiene un nivel en suero significativo del fármaco. La concentración máxima en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanza habitualmente en el plazo de 1 a 3 horas tras la administración ($T_{m\acute{a}x}$). También se conoce ampliamente que el inicio de la absorción intestinal no puede ser antes de 0,5 horas para estos productos de liberación inmediata oral de un fármaco rápidamente disuelto y rápidamente absorbido (un fármaco de clase I según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de la FDA), siendo el vaciado gástrico muy variable tanto en el estado de ayuno como en el alimentado. Además, es obligatorio que el paciente esté consciente y tenga una capacidad inalterada de tragar la disolución puesto que una motilidad gastrointestinal débil da como resultado un retardo adicional en el vaciado gástrico y una absorción intestinal reducida (tanto velocidad como grado).

Ejemplos de tales administraciones orales problemáticas se obtienen en pacientes con laringitis aguda, pacientes con angustia grave debido a falta de aliento, niños con difteria o angioedema grave, y en pacientes con gastroenteritis en los que la absorción gastrointestinal es incierta.

Quintero *et al.* (1968) dan a conocer un estudio comparativo de administración oral de betametasona y administración sublingual de betametasona triturada. Quintero *et al.* concluyen que debe administrarse más betametasona por vía oral para obtener el mismo efecto en comparación con la administración sublingual y que el efecto sublingual se produce más rápidamente.

El documento WO 99/40898 da a conocer un comprimido sublingual que tiene un inicio rápido combinado de acción y efectos terapéuticos duraderos. El documento WO 99/40898 define una formulación sublingual que comprende un soporte sólido de gránulos compactados con una dureza obtenida mediante compactación de aproximadamente 3 kPa que puede disgregarse.

Por consiguiente, sería de gran ventaja terapéutica desarrollar composiciones farmacéuticas que permitan la autoadministración por parte de pacientes y la administración a pacientes por personas sin formación médica fuera de un hospital, clínica, ambulancia, entornos paramédicos o médicos similares y al mismo tiempo den como resultado un tratamiento suficiente de un trastorno que requiere terapia a corto plazo con glucocorticoides (por ejemplo crisis suprarrenales agudas) proporcionando un rápido inicio de acción tras la administración. Además, también hay una necesidad de composiciones farmacéuticas que puedan administrarse a un paciente que, por ejemplo, esté inconsciente o de otra manera no pueda tragar una composición (por ejemplo un comprimido o disolución) y que no requiera personas con formación médica o no sea necesario realizar en un entorno médico.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. El contenido que no está abarcado por el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la presente invención.

La presente invención satisface las necesidades descritas anteriormente proporcionando una composición farmacéutica que comprende uno o más glucocorticoides para la liberación sustancialmente inmediata, en la que al menos aproximadamente el 60% del uno o más glucocorticoides se libera de la composición en el plazo de los primeros 30 min tras el inicio de una prueba de disolución *in vitro* según la USP empleando el Aparato de Disolución de la USP n.º 2 (paleta), 50 rpm y un medio de disolución adecuado tal como, por ejemplo, agua, saliva simulada o fluido intestinal simulado sin enzimas, y en la que un nivel en suero de glucocorticoide de un sujeto de al menos el 20% de $C_{m\acute{a}x}$ se alcanza en el plazo de 20 min tras la administración de la composición a través de una mucosa del sujeto.

El aspecto más amplio de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno o más glucocorticoides para su uso en el tratamiento de un trastorno que requiere terapia a corto plazo con glucocorticoides, en el que el trastorno que requiere terapia a corto plazo con glucocorticoides es un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmunitario, crisis suprarrenal aguda, en la que la crisis suprarrenal aguda se refiere a una insuficiencia suprarrenal primaria, secundaria o terciaria, una reacción anafiláctica, una crisis de Addison, un estado asmático, una reacción a transfusión sanguínea, un edema cerebral, una reacción alérgica grave, asma aguda, anafilaxia aguda, choque septicémico, meningitis bacteriana aguda, infección aguda por VRS (virus respiratorio sincitial) con bronquiolitis en niños, niños con difteria aguda, mononucleosis con complicaciones (obstrucción de las vías respiratorias, trombocitopenia y anemia hemolítica) o tonsilitis/peritonitis;

caracterizada porque la composición se administra en la mucosa oral; y el uno o más glucocorticoides se absorbe en la circulación sistémica;

y porque la composición está en forma de una película, parche, oblea, gel, sobre o parche gingival; comprendiendo dicha película, parche, oblea, gel, sobre o parche gingival un polímero acrílico, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de celulosa modificada, croscarmelosa, almidón modificado, poli(óxido de etileno), quitosano, gelatina, alginato de sodio, pectina, escleroglucano, goma xantana, goma guar o poli-co-(metil vinil éter/anhídrido maleico), solos o en combinaciones de los mismos.

El medio de disolución puede elegirse dependiendo del tipo de composición en cuestión. Por consiguiente, puede usarse agua o saliva simulada para composiciones concebidas para administración en la cavidad oral. Un experto en la técnica sabrá cómo elegir el medio de disolución correcto dependiendo de la formulación en cuestión.

En el presente contexto el término "liberación sustancialmente inmediata" pretende incluir todos los tipos de liberación que difieren de la liberación obtenida de comprimidos sencillos y proporcionan una liberación que es más rápida que la obtenida de comprimidos sencillos. En particular, el término se refiere a una liberación rápida del uno o

más glucocorticoides en una prueba de disolución *in vitro* según la USP empleando el Aparato de Disolución de la USP n.º 2 (paleta), 50 rpm y fluido intestinal simulado sin enzimas como medio de disolución.

5 El término " $C_{m\acute{a}x}$ " indica la concentración en suero/plasma/sangre máxima promedio o nivel en suero/plasma/sangre obtenido tras la administración de la composición a al menos seis sujetos humanos sanos normales.

10 El término "a través de una mucosa" indica que el uno o más glucocorticoides deben entrar en la circulación sistémica con el fin de obtener el efecto deseado y que la vía de administración es diferente de la de la administración tópica, intravenosa e intramuscular.

15 Tal como se mencionó anteriormente, con el fin de obtener un rápido inicio de acción se requiere que se obtenga un rápido aumento en el nivel en suero de glucocorticoides tras la administración de una composición dada a conocer en el presente documento. Por consiguiente, en realizaciones específicas al menos el 40% de $C_{m\acute{a}x}$ se alcanza en el plazo de 30 min y/o al menos el 75% de $C_{m\acute{a}x}$ se alcanza en el plazo de 45 min tras la administración de la composición a través de una mucosa del sujeto.

20 Normalmente, $T_{m\acute{a}x}$ (es decir el tiempo que tarda en obtener la concentración en suero/plasma/sangre máxima en el perfil de tiempo de concentración en suero/plasma/sangre) se alcanza en el plazo de 60 min tras la administración de la composición a través de una mucosa del sujeto. $T_{m\acute{a}x}$ normalmente está dentro de un intervalo de desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 75 min tal como en un intervalo de desde aproximadamente 45 hasta aproximadamente 60 min.

25 Tal como se mencionó anteriormente, las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento son adecuadas para su uso en el tratamiento de un trastorno que requiere terapia a corto plazo con glucocorticoides. Ejemplos de tales trastornos son crisis suprarrenales agudas relacionadas con una insuficiencia suprarrenal primaria, secundaria o terciaria, una reacción anafiláctica, una crisis de Addison, un estado asmático, una reacción a transfusión sanguínea, un edema cerebral, rechazo de trasplante de riñón agudo, lupus eritematoso sistémico o una reacción alérgica grave. Otros ejemplos incluyen trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunitarios, o trastornos médicos en los que un glucocorticoide forma parte del tratamiento médico de urgencia de primera línea o tratamiento médico a corto plazo intenso. Ejemplos específicos de trastornos que pueden tratarse se proporcionan a continuación.

Principio activo, dosificación y vías de administración

35 En el presente contexto, el término "glucocorticoide" o "glucocorticosteroide" pretende indicar un glucocorticoide terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activo o un glucocorticoide que tiene efecto fisiológico. El término pretende incluir el glucocorticoide en cualquier forma adecuada tal como por ejemplo una sal, complejo, solvato, éster, metabolitos activos o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo en cualquier forma física tal como, por ejemplo, en forma de cristales, forma amorfa o polimorfa o, si es relevante, en cualquier forma estereoisomérica
40 incluyendo cualquier forma enantiomérica o racémica, o una combinación de cualquiera de los anteriores. El glucocorticoide puede ser un glucocorticoide sintético.

45 El uno o más glucocorticoides para su uso según la invención se seleccionan del grupo que consiste en hidrocortisona, cortisona, prednisolona, prednisona, metilprednisona, triamcinolona, parametasona, betametasona, dexametasona y fludrocortisona incluyendo ésteres, sales, complejos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. En una realización preferida de la invención, el glucocorticoide es betametasona.

50 Ejemplos específicos de sal farmacéuticamente aceptable adecuada para su uso según la invención son fosfatos, succinatos, lisinatos, acetatos, cipionatos, valeratos, hemisuccinatos, butiratos y sales de trometamol.

55 Ya que el glucocorticoide está concebido para liberación inmediata, la liberación a y/o absorción en la circulación sistémica tiene lugar ya en la cavidad oral en el caso de que la composición se administre por vía oral. En tales casos, el glucocorticoide de elección para la primera parte puede ser distinto de hidrocortisona (como tal) o cortisona ya que estos dos principios activos tienen un sabor amargo. Sin embargo, estas sustancias pueden emplearse siempre que se obtenga un enmascaramiento de sabor suficiente. En el párrafo relacionado con "excipientes farmacéuticamente aceptables" se discute el enmascaramiento de sabor en más detalle. Por consiguiente, el uno o más glucocorticoides de la primera parte pueden tener un sabor aceptable, pueden no tener sabor o pueden tener enmascarado el sabor de manera eficaz.

60 Además, en realizaciones específicas de la invención, el glucocorticoide usado puede ser un glucocorticoide fácilmente soluble en agua (por ejemplo una sal soluble en agua del glucocorticoide) con el fin de garantizar una rápida disolución del glucocorticoide de la composición.

65 En una realización preferida de la invención, el glucocorticoide es trometamol (o succinato) de hidrocortisona debido a su alta solubilidad en agua, que a su vez conduce a una rápida absorción en la circulación sistémica.

Dosificación

En general, la dosificación de los glucocorticoides presentes en una composición según la invención depende entre otros del principio activo específico, la edad y el estado del paciente y de la enfermedad que va a tratarse.

5 El término "equivalentes de hidrocortisona" se usa en el presente documento para definir la cantidad en mg de un glucocorticoide específico que corresponde a 1 mg de hidrocortisona para el fin de terapia con glucocorticoides como se entiende en general por los médicos. El término se basa en el hecho de que los glucocorticoides individuales tienen potencia diferente y con el fin de lograr un efecto terapéutico deseado se requieren dosis diferentes de los glucocorticoides individuales. Las dosis equivalentes de los glucocorticoides pueden calcularse basándose en la siguiente tabla.

Glucocorticoide	Cantidad equivalente (mg)	Equivalente de hidrocortisona (1 mg del glucocorticoide corresponde a la cantidad listada en mg de hidrocortisona)
Acetato de cortisona	25	0,8
Hidrocortisona	20	1
Prednisolona	5	4
Prednisona	5	4
Metilprednisolona	4	5
Triamcinolona	4	5
Parametasona	2	10
Betametasona	0,75	26,66
Dexametasona	0,75	26,66
Fludrocortisona	0,05	400

15 En general, una composición farmacéutica según la invención contiene una cantidad total del uno o más glucocorticoides expresados como hidrocortisona de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 200 mg. En realizaciones específicas, la cantidad total del uno o más glucocorticoides expresados como hidrocortisona es de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 175 mg tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 150 mg, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 75 mg, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 70 mg, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 60 mg, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50 mg, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 40 mg o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30 mg.

25 Más específicamente, a continuación se proporcionan los intervalos de dosis normales para terapia a corto plazo con glucocorticoides

Hidrocortisona	1-200 mg; en crisis suprarrenales agudas aproximadamente 100 mg
Cortisona	1-200 mg tal como aproximadamente 100 mg
Betametasona	1-20 mg; en presión intracraneal aumentada, por ejemplo edema cerebral, aproximadamente 4 mg al día En náuseas inducidas por quimioterapia o radiación 4-8 mg
Prednisolona	1-100 mg; tal como desde 1 hasta 30 mg al día; en casos graves 50-60 mg/día
Dexametasona	0,1-6 mg tal como 0,5-2 mg o 1,5-3 mg; en casos graves hasta 6 mg/día
Fludrocortisona	0,05-5 mg; en enfermedad de Addison para corregir un equilibrio electrolítico inadecuado 0-05-0,2 mg al día; Hiperplasia suprarrenal cortical ("síndrome adrenogenital con pérdida de sal") 0,1-0,2 mg
Prednisona	10-100 mg tal como 50 mg
Metilprednisolona	2-40 mg tal como 2-20 mg

A continuación se proporcionan dosis adecuadas de los glucocorticoides individuales en diversos regímenes de tratamiento.

Asma aguda - adultos

betametasona	4-8 mg
prednisolona	30-60 mg
metilprednisolona	40 mg

Anafilaxia aguda – adultos

betametasona desde 5 mg hasta 20 mg
 hidrocortisona 200 mg
 dexametasona 4-20 mg-80 mg

Anafilaxia aguda – niños

hidrocortisona 100-200 mg

Choque septicémico – adultos

hidrocortisona 200-300 mg/día
 metilprednisona 30 mg/kg

Meningitis bacteriana aguda

dexametasona 0,3 mg/kg/dosis (máx. 10 mg) x 4 veces al día durante 2-4 días
 betametasona 8 mg x 4 veces al día

5

Infección aguda por VRS (virus respiratorio sincitial) con bronquiolitis en niños

betametasona 4-6 mg

Niños con difteria aguda

betametasona 4-6 mg

Mononucleosis con complicaciones (obstrucción de las vías respiratorias, trombocitopenia o anemia hemolítica)

betametasona 5-6 mg

<u>Tonsilitis/peritonsilitis - niños con obstrucción de las vías respiratorias</u>	
betametasona	4-6 mg

10 Una composición dada a conocer en el presente documento está diseñada para proporcionar un rápido inicio de acción y tras la administración se obtiene un aumento rápido en el nivel en suero/plasma/sangre de glucocorticoides. En el caso de que se use hidrocortisona como glucocorticoide se obtiene un nivel en suero de al menos aproximadamente 200 nmol/l en el plazo de 20 min tras la administración. En el caso de que se use otro glucocorticoide distinto de hidrocortisona, un experto en la técnica sabrá cómo determinar concentraciones en suero/plasma/sangre equivalentes adecuadas.

15

Por ejemplo, la hidrocortisona puede liberarse rápidamente a partir de una composición durante un periodo de tiempo de desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 30 minutos tras la administración y 5-10 mg de hidrocortisona pueden administrarse rápidamente como una dosis extra junto con fiebre, etc. en pacientes con insuficiencia suprarrenal. Igualmente, 5-20 mg de betametasona pueden liberarse rápidamente para la mayor parte de las indicaciones en las que un rápido efecto de glucocorticoide es valioso.

20

Vías de administración

25 Tal como se mencionó anteriormente, el uno o más glucocorticoides usados según la invención se administran al sujeto (preferiblemente un ser humano) a través de la mucosa en la cavidad oral a la circulación sistémica.

25

Las figuras 11 y 12 muestran sitios de administración por vía mucosa oral adecuados para su uso. Pueden usarse cuatro sitios bien definidos, concretamente administración "bucal" que incluye el término administración "labial" y se usa para administración de una composición farmacéutica a una mucosa entre las encías y el interior de las mejillas; administración "sublingual" que se refiere a administración de una composición farmacéutica debajo de la lengua; administración "palatal" que se refiere a administración de una composición farmacéutica en el paladar duro y/o blando; y administración "gingival" que se refiere a administración de una composición farmacéutica en la encía superior y/o inferior.

30

35 Todos los sitios mencionados anteriormente son adecuados para su uso para obtener un inicio de acción muy rápido debido a una rápida absorción (transporte de fármaco activo) en la circulación sistémica. En realizaciones específicas de la invención se prefiere la vía de administración bucal, es decir administración de una composición en la mucosa oral entre las encías y el interior de las mejillas y por tanto permitiendo que la absorción tenga lugar a partir de dos sitios, concretamente la mucosa gingival y la mucosa bucal.

40

Composiciones farmacéuticas

A continuación se proporciona una descripción de composiciones farmacéuticas.

45

Liberación del uno o más glucocorticoides

Una rápida liberación del uno o más glucocorticoides es necesaria con el fin de obtener un rápido inicio de acción tras la administración a través de una mucosa en la que el glucocorticoide se absorbe rápidamente (se transporta) en la circulación sistémica. Por consiguiente, un requisito general es que al menos el 60% del uno o más glucocorticoides contenidos en la composición debe liberarse en el plazo de 30 min cuando se somete a prueba en una prueba de disolución *in vitro* tal como se define en el presente documento. Los ejemplos específicos de la composición satisfacen uno o más de los requisitos proporcionados en la siguiente tabla. En general, se prefiere que se satisfaga el requisito indicado en el plazo de 30 min tras el inicio de la prueba de disolución. En ejemplos preferidos, al menos el 70% o al menos el 80% del uno o más glucocorticoides contenidos en la composición se libera en el plazo de los primeros 20 min de la prueba de disolución.

tiempo tras el inicio de la prueba de disolución	% de equivalentes de hidrocortisona liberados (basado en el contenido en la composición)
en el plazo de 30 min	al menos aproximadamente el 60% tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente el 70%, preferiblemente al menos aproximadamente el 80% o más preferiblemente al menos aproximadamente el 90%
en el plazo de 20 min	al menos aproximadamente el 60%, preferiblemente al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 80% o incluso más preferido al menos aproximadamente el 90%
en el plazo de 15 min	al menos aproximadamente el 60% tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente el 70%, preferiblemente al menos aproximadamente el 80% o al menos aproximadamente el 90%
en el plazo de 10 min	al menos aproximadamente el 60% tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente el 70%, preferiblemente al menos aproximadamente el 80% o al menos aproximadamente el 90%
en el plazo de 5 min	al menos aproximadamente el 60%

En ejemplos específicos (véanse los ejemplos en el presente documento) más del 50% del uno o más glucocorticoides puede liberarse en el plazo de 2 min, entre el 50 y el 90% puede liberarse en el plazo de 5-8 min, y más del 90% de la dosis puede liberarse en el plazo de 15 min.

Una composición farmacéutica para su uso según la invención está diseñada para la administración sistémica a través de la mucosa en la cavidad oral.

La composición farmacéutica para su uso según la invención está en una forma semisólida o sólida.

En una realización, la composición farmacéutica para su uso según la invención está en forma de una forma de dosificación unitaria.

En el presente documento se dan a conocer ejemplos de composiciones adecuadas para la administración a través de la mucosa oral en la circulación sistémica que son normalmente forma de dosificación sólidas o semisólidas.

Una composición farmacéutica para su uso según la invención para administración a través de la mucosa oral en la circulación sistémica también puede estar en forma de una oblea, una película, un gel, un hidrogel, un parche, un parche gingival, un parche bioadhesivo o un sobre.

Una composición farmacéutica dada a conocer en el presente documento también puede tener propiedades bio/mucoadhesivas. La absorción de fármacos a la circulación sistémica a partir de un sistema de administración de fármacos para mucosas se mejora significativamente si se añade un componente bioadhesivo para mucosas en la formulación. Se evitará tanto tragar como crear una alta concentración local del glucocorticoide adyacente al sitio de absorción. El componente mucoadhesivo se mezclará de manera apropiada junto con el glucocorticoide y otros componentes en la forma de dosificación. El término "bio/mucoadhesivo" se usa para indicar que la composición puede adherirse de manera reversible a una mucosa biológica. En algunos casos un agente promotor de la bio/mucoadhesión se incluye en la composición para promover la adherencia a la mucosa.

En el término agente promotor de la bio/mucoadhesión, mucoadhesión y bioadhesión se usan de manera intercambiable incluso si la bioadhesión puede tener una definición más amplia significando que tiene lugar una adhesión a cualquier característica biológica disponible en la mucosa. Si está presente, el agente promotor de la bio/mucoadhesión puede ser una sustancia polimérica, preferiblemente una sustancia que tiene un peso molecular

promedio superior a 5 kD. La propiedad de hidratación es crucial para las fuerzas de bio/mucoadhesión y por tanto un rápido hinchamiento del polímero iniciará el proceso de bio/mucoadhesión. Un factor de hinchamiento en volumen cuando se pone en contacto con el fluido de la saliva debe estar entre 10 y 20.

5 Una composición farmacéutica dada a conocer en el presente documento contiene normalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Una descripción general de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para su uso en una composición dada a conocer en el presente documento se proporciona en el párrafo bajo el encabezado "Excipientes farmacéuticamente aceptables". Dependiendo del tipo específico de la forma de dosificación, un experto en la técnica sabrá qué tipos de excipientes elegir, si es necesario guiado por la enseñanza en libros de texto como Remington's Pharmaceutical Science y Handbook of Pharmaceutical Excipients. A
10 continuación se proporciona una descripción de tipos específicos de excipientes adecuados para su uso en la formulación de composiciones en forma de película o parches especialmente para administración en la cavidad oral.

15 Cuando la composición farmacéutica está en forma de una película, parche, oblea, gel, sobre, parche gingival o similar puede contener un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en un polímero acrílico incluyendo un derivado del mismo, un derivado de celulosa, almidón modificado, poli(óxido de etileno), quitosano, gelatina, alginato de sodio, pectina, escleroglucano, goma xantana, goma guar o poli-co-(metil vinil éter/anhídrido maleico), solos o en combinaciones de los mismos. El derivado de celulosa puede seleccionarse del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa
20 sódica, metilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de celulosa modificada o croscarmelosa.

Una composición farmacéutica dada a conocer en el presente documento también puede contener el uno o más agentes promotores de la bio/mucoadhesión. Normalmente tales agentes promotores de la bio/mucoadhesión están presentes en una concentración de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente el 25% p/p. Los ejemplos de agentes promotores de la bio/mucoadhesión incluyen polímeros incluyendo polímeros sintéticos, polímeros naturales y derivados de los mismos, y mezclas de los mismos. El polímero puede seleccionarse de un carbómero, un poli(óxido de etileno), un poli-co-(metil vinil éter/anhídrido maleico), y mezclas de los mismos; o puede ser un polisacárido. El polisacárido puede seleccionarse del grupo que consiste en gelatina, alginato de sodio, pectina,
25 escleroglucano, goma xantana; goma guar, celulosa microcristalina, croscarmelosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, almidón moderadamente reticulado y quitosano.

Una composición farmacéutica dada a conocer en el presente documento también puede contener un agente promotor de la disolución. Si está presente, un agente promotor de la disolución está presente en una concentración de desde aproximadamente el 0,05 hasta aproximadamente el 5% p/p del peso total de la composición. El agente promotor de la disolución puede seleccionarse del grupo que consiste en laurilsulfato de sodio, un polisorbato, un ácido biliar, una sal biliar, una sal de ácido cólico o ácido colánico, miristato de isopropilo, laurato de metilo, ácido oleico, alcohol oleílico, monoleato de glicerol, dioleato de glicerol, trioleato de glicerol, monoestearato de glicerol,
35 monolaurato de glicerol, monolaurato de propilenglicol, dodecilsulfato de sodio y un éster de sorbitano.

En ejemplos específicos, el uno o más glucocorticoides en una composición de la invención están presentes como micropartículas o nanopartículas. En general, el tamaño medio de partícula de tales partículas es de 10 μm o menos. Además, las micro o nanopartículas pueden encapsularse tal como recubrirse con un recubrimiento que comprende una lecitina o un compuesto a base de lecitina.
45

Cuando el glucocorticoide está presente en forma de micro o nanopartículas, una composición farmacéutica según la invención también puede comprender un agente disgregante. Tales agentes promueven la dispersión de micropartículas del glucocorticoide por el sitio de administración en, por ejemplo, la mucosa labial y gingival. Ejemplos de agentes disgregantes farmacéuticamente aceptables son polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilalmidón, almidón natural, celulosa microcristalina y goma de celulosa. Si está presente, se usa normalmente en una concentración de desde 0,5 hasta 10 p/p basado en el peso total de la composición. Se ha encontrado que diferentes excipientes farmacéuticos, tales como manitol y lactosa, son particularmente adecuados como excipientes.
50

Tal como se mencionó anteriormente, la composición farmacéutica dada a conocer en el presente documento puede comprender además un agente de enmascaramiento del sabor. Ejemplos de un agente de enmascaramiento del sabor son, por ejemplo, mentol, menta, vainillina, un compuesto a base de terpeno o un edulcorante artificial. En una realización específica, al uno o más glucocorticoides se les enmascara el sabor mediante incorporación en un complejo de inclusión por medio de alfa, beta o gamma-ciclodextrinas, preferiblemente mediante beta-ciclodextrinas.
55 60

En general, la composición contiene desde el 0,05 hasta el 50 por ciento en peso tal como, por ejemplo, desde el 0,05 hasta el 40 por ciento en peso, desde el 0,05 hasta el 30 por ciento en peso o desde aproximadamente el 0,05 hasta el 20 por ciento en peso de glucocorticoide. Más preferiblemente, las composiciones contienen desde el 0,05 hasta el 10 por ciento en peso de glucocorticoide y especialmente desde el 0,1 hasta el 5 por ciento en peso. El contenido también puede expresarse como la cantidad de glucocorticoide en una unidad de dosis de la composición,
65

tal como un comprimido. En relación con esto, una dosis se refiere a la cantidad terapéutica del al menos un glucocorticoide, o su derivado, que va a administrarse de una vez. Cuando se usa el glucocorticoide en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, estos porcentajes y cantidades deben recalcularse correspondientemente.

5 Excipientes farmacéuticamente aceptables

En el presente contexto los términos "excipientes farmacéuticamente aceptables" pretenden indicar cualquier material, que es inerte en el sentido de que sustancialmente no tiene ningún efecto terapéutico y/o profiláctico en sí mismo. Un excipiente de ese tipo puede añadirse con el fin de hacer posible obtener un producto farmacéutico, que tiene propiedades técnicas aceptables.

Los ejemplos de excipientes adecuados para su uso en una forma de dosificación sólida según la invención incluyen cargas, diluyentes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, etc. o mezcla de los mismos. Como las partes individuales de una composición se usan para diferentes fines (por ejemplo liberación inmediata y prolongada), la elección de excipientes normalmente se hace teniendo en cuenta tales diferentes usos. Un experto en la técnica sabrá qué tipos de excipientes farmacéuticamente aceptables son elecciones adecuadas dependiendo de la forma de dosificación específica en cuestión. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables para uso adecuado son, por ejemplo, agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, conservantes, antioxidantes, agentes tamponantes, agentes quelantes, agentes colorantes, agentes complejantes, agentes emulsionantes y/o solubilizantes, aromatizantes y perfumes, humectantes, agentes edulcorantes, agentes humectantes, etc.

Los ejemplos de cargas, diluyentes y/o aglutinantes adecuados incluyen lactosa (por ejemplo lactosa liofilizada, α -lactosa, β -lactosa, Tabletose®, diversas calidades de Pharmatose®, Microtose® o Fast-Floc®), celulosa microcristalina (diversas calidades de Avicel®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® o Solka-Floc®), hidroxipropilcelulosa, L-hidroxipropilcelulosa (con bajo grado de sustitución), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (por ejemplo Methocel E, F y K, Metolose SH de Shin-Etsu, Ltd, tal como, por ejemplo las calidades de 4.000 cps de Methocel E y Metolose 60 SH, las calidades de 4.000 cps de Methocel F y Metolose 65 SH, las calidades de 4.000, 15.000 y 100.000 cps de Methocel K; y las calidades de 4.000, 15.000, 39.000 y 100.000 de Metolose 90 SH), polímeros de metilcelulosa (tal como, por ejemplo, Methocel A, Methocel A4C, Methocel A15C, Methocel A4M), hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetileno, carboximetilhidroxietilcelulosa y otros derivados de celulosa, sacarosa, agarosa, sorbitol, manitol, dextrinas, maltodextrinas, almidones o almidones modificados (incluyendo almidón de patata, almidón de maíz y almidón de arroz), fosfato de calcio (por ejemplo fosfato de calcio básico, hidrogenofosfato de calcio, fosfato de dicalcio hidratado), sulfato de calcio, carbonato de calcio, alginato de sodio, colágeno, etc.

Ejemplos específicos de diluyentes son, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextranos, dextrina, dextrosa, fructosa, caolín, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar, etc.

Ejemplos específicos de disgregantes son, por ejemplo, ácido algínico o alginatos, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa y otros derivados de celulosa, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, glicolato sódico de almidón, almidón, almidón pregelatinizado, carboximetilalmidón (por ejemplo Primogel® y Explotab®), etc.

Ejemplos específicos de aglutinantes son, por ejemplo, goma arábica, ácido algínico, agar, carragenanos sódicos, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, dextrina, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, pectina, PEG, povidona, almidón pregelatinizado, etc.

También pueden incluirse deslizantes y lubricantes en la composición. Los ejemplos incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio u otro estearato metálico, talco, ceras y glicéridos, aceite mineral ligero, PEG, behenato de glicerilo, sílice coloidal, aceites vegetales hidrogenados, almidón de maíz, estearilfumarato de sodio, polietilenglicoles, alquilsulfatos, benzoato de sodio, acetato de sodio, etc.

Otros excipientes que pueden incluirse en una composición son, por ejemplo, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes de enmascaramiento del sabor, agentes de ajuste del pH, agentes tamponantes, conservantes, agentes estabilizantes, antioxidantes, agentes humectantes, agentes de ajuste de la humedad, agentes tensioactivos, agentes de suspensión, agentes potenciadores de la absorción, agentes para liberación modificada, etc.

La composición también puede recubrirse con un recubrimiento de película, un recubrimiento protector, un recubrimiento anti-adhesivo, etc.

Una composición dada a conocer en el presente documento también puede recubrirse con el fin de obtener propiedades adecuadas por ejemplo con respecto al enmascaramiento del sabor del uno o más glucocorticoides. El recubrimiento también puede aplicarse como una película fácilmente soluble. El recubrimiento puede aplicarse sobre formas de dosificación unitarias individuales (por ejemplo comprimidos) o puede aplicarse sobre una forma de dosificación de múltiples unidades o sobre sus unidades individuales.

Los materiales de recubrimiento adecuados son, por ejemplo, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polímeros acrílicos, etilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), carboximetilcelulosa sódica, acetato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, gelatina, copolímero de ácido metacrílico, polietilenglicol, goma laca, sacarosa, dióxido de titanio, cera de carnauba, cera microcristalina, monoestearato de glicerilo, zeína.

Los plastificantes y otros componentes pueden añadirse en el material de recubrimiento. El mismo principio activo o uno diferente también puede añadirse en el material de recubrimiento.

Enmascaramiento del sabor

En general, en la mayoría de los casos es difícil preparar una formulación para la administración nasal o en la mucosa oral con seguridad y estabilidad satisfactorias a partir de un fármaco que tiene propiedades irritantes o que puede formar agregados moleculares, aunque depende del tipo del fármaco usado. En el caso de hidrocortisona, la base tiene un sabor distintivamente amargo y tiene que enmascarse el sabor de una formulación con el fin de ser aplicable para su uso repetido.

El agente de enmascaramiento del sabor puede ser un mentol, una menta, una vainillina, o un compuesto a base de terpeno. Además, el agente de enmascaramiento del sabor puede ser un edulcorante artificial, por ejemplo sorbitol, xilitol o aspartamo. El enmascaramiento del sabor también puede lograrse mediante microencapsulación del glucocorticoide como partículas. Esto se logra por ejemplo con compuestos a base de lecitina. El agente de enmascaramiento del sabor se mezcla cuidadosamente con el fármaco activo con el fin de estar presente tanto en la superficie como dentro de la formulación de administración. El enmascaramiento del sabor también puede lograrse mediante formación de complejos de inclusión con ciclodextrinas.

Ejemplos típicos del compuesto de ciclodextrina son alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, dimetil-beta-ciclodextrina, maltosil-beta-ciclodextrina y sulfato de beta-ciclodextrina. Se prefieren particularmente alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina y gamma-ciclodextrina. Estos compuestos de ciclodextrina pueden usarse solos o en combinación.

La cantidad del compuesto de ciclodextrina que va a usarse puede variar con su solubilidad y la concentración de hidrocortisona. Sin embargo, es deseable que la cantidad del compuesto de ciclodextrina sea de 0,5 a 4,0 moles, preferiblemente de 2,0 a 4,0 moles, tanto como los moles de hidrocortisona.

Aspecto del método

Una composición farmacéutica dada a conocer en el presente documento es adecuada para su uso en el tratamiento de un sujeto tal como un mamífero incluyendo un ser humano que padece un trastorno que requiere terapia a corto plazo con glucocorticoides.

Por consiguiente, en el presente documento se da a conocer un método para tratar un sujeto que padece un trastorno que requiere terapia a corto plazo con glucocorticoides, comprendiendo el método administrar a través de una mucosa del sujeto una cantidad eficaz de uno o más glucocorticoides para obtener un rápido aumento en el nivel en suero de glucocorticoides hasta al menos el 20% de $C_{m\acute{a}x}$ en el plazo de 20 min tras la administración.

Normalmente, se prefiere que al menos el 40% de $C_{m\acute{a}x}$ se logre en el plazo de 30 min tras la administración con el fin de obtener un rápido inicio de acción. En realizaciones preferidas específicas, al menos el 75% de $C_{m\acute{a}x}$ se logra en el plazo de 45 min tras la administración y/o $T_{m\acute{a}x}$ se logra en el plazo de 60 min tras la administración de la composición a través de una mucosa del sujeto.

El método dado a conocer en el presente documento puede llevarse a cabo por el propio paciente o por personas sin formación médica debido al hecho de que el uno o más glucocorticoides no se presentan en forma de una composición para inyección o infusión. Normalmente, sólo personas con formación médica pueden administrar tales composiciones. Por consiguiente, se da a conocer un método que, en comparación con los métodos de tratamiento conocidos que requieren glucocorticoides a corto plazo, es mucho más sencillo de manejar sin la necesidad de equipo especializado. Por tanto, se proporciona un método que permite un tratamiento cuando el estado del paciente lo requiere, es decir no hay necesidad de llevar el paciente a un hospital o una clínica médica con el fin de poder proporcionar el tratamiento necesario.

Además, debido al desarrollo de composiciones que permiten un rápido inicio de acción tras la administración y que pueden administrarse sin la necesidad de que el paciente trague la composición (por ejemplo composiciones de la invención en forma de películas, composiciones bio/mucoadhesivas, parches, parches gingivales, pulverizaciones, etc.), el paciente puede estar inconsciente o de otra manera no poder tragar comprimidos normales y aún tratarse de manera correcta con glucocorticoides en situaciones a corto plazo.

Uso de una composición

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno o más glucocorticoides para su uso en el tratamiento de un trastorno que requiere terapia a corto plazo con glucocorticoides, en la que el trastorno que requiere terapia a corto plazo con glucocorticoides es un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmunitario, crisis suprarrenal aguda, en la que la crisis suprarrenal aguda se refiere a una insuficiencia suprarrenal primaria, secundaria o terciaria, una reacción anafiláctica, una crisis de Addison, un estado asmático, una reacción a transfusión sanguínea, un edema cerebral, una reacción alérgica grave, asma aguda, anafilaxia aguda, choque septicémico, meningitis bacteriana aguda, infección aguda por VRS (virus respiratorio sincitial) con bronquiolitis en niños, niños con difteria aguda, mononucleosis con complicaciones (obstrucción de las vías respiratorias, trombocitopenia y anemia hemolítica) o tonsilitis/peritonsilitis;

caracterizada porque la composición se administra en la mucosa oral; y el uno o más glucocorticoides se absorben en la circulación sistémica;

y porque la composición está en forma de una película, parche, oblea, gel, sobre o parche gingival; comprendiendo dicha película, parche, oblea, gel, sobre o parche gingival un polímero acrílico, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de celulosa modificada, croscarmelosa, almidón modificado, poli(óxido de etileno), quitosano, gelatina, alginato de sodio, pectina, escleroglucano, goma xantana, goma guar o poli-co-(metil vinil éter-anhídrido maleico), solos o en combinaciones de los mismos.

Leyendas de las figuras

La figura 1 muestra resultados del ejemplo 11. El perfil de concentración en plasma-tiempo de cortisol tras una administración de dosis individual de la composición A a un sujeto humano.

La figura 2 muestra resultados del ejemplo 11. El perfil de concentración en plasma-tiempo de cortisol tras una administración de dosis individual de la composición B a un sujeto humano.

La figura 3 muestra resultados del ejemplo 11. El perfil de concentración en plasma-tiempo de cortisol tras una administración de dosis individual de la composición C a un sujeto humano.

La figura 4 muestra resultados del ejemplo 12. El perfil de concentración en plasma-tiempo de cortisol tras una administración de dosis individual de la película A a un sujeto humano. Película de capa delgada no mucoadhesiva, 6 cm², 10 mg de hidrocortisona, administración bucal. El sujeto tiene la secreción de glucocorticoides endógenos suprimida por glucocorticoides sintéticos.

La figura 5 muestra resultados del ejemplo 12. El perfil de concentración en plasma-tiempo de cortisol tras una administración de dosis individual de la película B a un sujeto humano. Película de capa delgada no mucoadhesiva, 6 cm², 11,2 mg de acetato de hidrocortisona, administración bucal. El sujeto tiene la secreción de glucocorticoides endógenos suprimida por glucocorticoides sintéticos.

La figura 6 muestra resultados del ejemplo 13. El perfil de concentración en plasma-tiempo de cortisol tras una administración de dosis individual de composición A a un sujeto humano. Perfil de plasma *in vivo*. Película de capa delgada mucoadhesiva, 10 mg de hidrocortisona, administración bucal. El sujeto tiene la secreción de glucocorticoides endógenos suprimida por glucocorticoides sintéticos

La figura 7 muestra resultados del ejemplo 13. El perfil de concentración en plasma-tiempo de cortisol tras una administración de dosis individual de composición A a un sujeto humano. Película de capa delgada mucoadhesiva, 10 mg de hidrocortisona, administración bucal. El sujeto tiene la secreción de glucocorticoides endógenos suprimida por glucocorticoides sintéticos

La figura 8 muestra resultados del ejemplo 14. El perfil de concentración en plasma-tiempo de cortisol tras una administración de dosis individual de composición C. Perfil en plasma *in vivo*. Comprimiento de liberación rápida mucoadhesivo, 10 mg de hidrocortisona, administración bucal. El sujeto tiene la secreción de glucocorticoides endógenos suprimida por glucocorticoides sintéticos

La figura 9 muestra resultados del ejemplo 15 (composición C del ejemplo 14).

La figura 10 muestra resultados del ejemplo 15 (composición A del ejemplo 13).

Las figuras 11 y 12 ilustran diferentes sitios de administración dentro de la cavidad oral.

La invención se ilustra adicionalmente en los siguientes ejemplos no limitativos.

Materiales

Los materiales usados en los siguientes ejemplos fueron

<i>Nombre comercial</i>	<i>Sustancia química</i>	<i>Fabricante</i>
Betametasona	USP/NF	
Carboximetilcelulosa	USP/NF	
Glutamato de quitosano	USP/NF	
Crospovidona	USP/NF	
Hidrocortisona	Ph. Eur., Qual. D	Aventis, Suiza (de Apoteksbolaget)
Acetato de hidrocortisona	USP/NF	
Hidrocortisona 21-hemisuccinato sódica	Ph. Eur	Aventis, Suiza (de Apoteksbolaget)
2-OH-propil-β-ciclodextrina		
Hidroxipropilmetilcelulosa	USP/NF	
Levomentol	USP/NF	
Mentol	USP/NF	
Methocel E5	Hidroxipropil-metilcelulosa	Dow Chemicals, EE.UU. (de Colorcon)
Methocel® KV 100 LV	USP/NF	Dow Chemicals, EE.UU. (de Colorcon)
Metolose®		
Celulosa microcristalina, Avicel® PH-102	USP/NF	FMC Corporation
Polvo de parafina	USP/NF	
PEG 300	USP/NF	
PEG 6000	Polietilenglicol	Svenska Hoechst AB
PEG 400	Polietilenglicol	Fluka, Suiza
Prednisolona	USP/NF	
Polyox WSR 301	Poli(óxido de etileno)	Dow Chemicals, EE.UU.
Alginato de Na PH157		
Dihidrogenofosfato de sodio	NaH ₂ PO ₄ ·2 H ₂ O	
Estearilfumarato de sodio	USP/NF	
Sorbitol	USP/NF	
Azúcar	USP/NF	
Simientes de almidón/azúcar	USP/NF	
Talco	USP/NF	
Citrato de trietilo	USP/NF	
Xylitab 300 Xylisorb 300		Xyrofin Kotka, Finlandia (Danisco Sweeteners Ltd, RU)
Xilitol	USP/NF	Roquette, Francia

5

Métodos

Los experimentos *in vivo* notificados en el presente documento se llevaron a cabo en voluntarios sanos. A las 6 pm y 11 pm el día antes de la administración de la composición de prueba, se suprimió la secreción de cortisol endógeno mediante administración oral de 2 mg de betametasona. Se administró la composición de prueba a voluntarios sanos. Los voluntarios estaban en estado de ayuno y no se les permitió tomar ningún alimento hasta la tarde. En el

10

caso de que se administre un comprimido, se ingiere junto con 200 ml de agua. La composición de prueba se administra entre las 8 am y 10 am en el día tras la supresión de secreción de glucocorticoides endógenos.

Ejemplos

5 Ejemplo 1 (referencia)

Cápsulas que contienen gránulos de liberación inmediata (gránulos IR)

10 *Cápsulas IR*
Simientes de almidón/azúcar, diámetro 0,25-0,35 mm 1 kg

se recubren en un lecho fluidizado equipado con una columna Wurster con una suspensión acuosa que contiene

Hidrocortisona 21-hemisuccinato sódica	10%
Hidroxiopropilmetilcelulosa, 6 cps	3%
Talco	10%

hasta una ganancia de peso de aproximadamente el 75%.

15 Una cantidad de gránulos IR que contiene 13,4 mg de hidrocortisona 21-hemisuccinato sódica (aproximadamente 70 mg) se carga en cápsulas de gelatina duras de tamaño n.º 3 en una máquina de llenado de cápsulas.

Los gránulos de 70 mg cabrán fácilmente en una cápsula de tamaño n.º 3 (o incluso tamaño n.º 4) y pueden cargarse en una máquina de llenado de cápsulas normal.

20 Ejemplo 2 (referencia)

Comprimido de liberación inmediata (IR)

25 Comprimidos IR para uso oral o sublingual:

	mg por comprimido
Betametasona	0,4
Xylitab®300 ^a	40
Lactosa anhidra USP/NF	5
Celulosa microcristalina USP/NF	10
Crospovidona USP/NF	4
Estearilfumarato de sodio	1
Agua	cs

^a Xilitol de compresión directa de Danisco Sweeteners Ltd, RU

30 Se mezcla en seco lactosa y celulosa microcristalina. Se disuelve betametasona en una pequeña cantidad de agua y se dispersa la disolución sobre la mezcla en polvo. Se mezcla y se seca. Se añaden Xylitab y crospovidona y se mezcla en seco hasta que la mezcla esté homogénea.

35 Se añade estearilfumarato de sodio y se sigue mezclando durante otros 2 minutos.

Se comprime la mezcla en comprimidos en una prensa de comprimidos usando punzones cóncavos redondos de 6 mm.

40 Ejemplo 3

Película de liberación inmediata (IR)

Películas delgadas para administración en la cavidad oral:

	% en peso
Prednisolona	0,75
PEG 400 USP/NF	2
Methocel E5, Dow Chemical	4
Xilitol, Roquette Francia	1
Agua	hasta 100

45

Se añadió Methocel a aproximadamente el 90% de la cantidad total de agua destilada y se agitó con un agitador magnético hasta que se disolvió completamente el Methocel. Se añadió PEG 400 con agitación continuada, seguido por xilitol y prednisolona. Se añadió agua hasta el peso final y se continuó con agitación durante cuatro horas.

- 5 Se pipetearon 330 µl de la disolución en blísteres de PVC de fondo plano con diámetro de 16 mm. Se dejó que las disoluciones se secan a temperatura ambiente durante la noche y se sellaron los paquetes de blíster con papel aluminio laqueado sellado con calor.

Ejemplo 4 (referencia)

- 10 Disolución oral de liberación inmediata (IR)

Disolución oral:

Acetato de prednisolona	0,9 mg
Sorbitol	60 mg
Mentol	1,2 mg
Agua estéril	5 ml

Se prepara una disolución y se carga en un sobre de papel aluminio hermético a humedad.

- 15 Ejemplo 5 (referencia)

Pulverización sublingual de liberación inmediata (IR)

Pulverización sublingual de hidrocortisona:

	mg/ml
Acetato de hidrocortisona	10
Carboximetilcelulosa	0,8 (0,08%)
2-OH-propil-β-ciclodextrina	40
PEG 300	5
Mentol	0,3
Sorbitol	12
Levomentol	2,0
NaH ₂ PO ₄ ·2 H ₂ O	2
Agua	cs

Se disuelve acetato de hidrocortisona en una cantidad pequeña de agua. Se mezcla con 2-OH-propil-β-ciclodextrina, se deja reposar durante 1 hora. Se añade carboximetilcelulosa y se mezcla. Se añade PEG 300, mentol, sorbitol, levomentol y NaH₂PO₄·2 H₂O. Se añade agua hasta el volumen final.

- 25 Se dispensa en un envase de pulverización que administra 0,58 ml por dosis (5 mg de hidrocortisona).

Ejemplo 6 (referencia)

- 30 Comprimido IR de betametasona para administración peroral o bucal

	mg por comprimido
Betametasona	0,4
Xylitab®300 ^{a)}	45
Celulosa microcristalina NF	10
Crospovidona NF	4
Agua	cs
Estearilfumarato de sodio NF	1

^{a)} Xilitol de compresión directa de Danisco Sweeteners Ltd, RU

- 35 Se disuelve betametasona en una cantidad pequeña de agua.

Se dispersa la disolución sobre la celulosa microcristalina. Se mezcla y se seca.

- 40 Se añaden Xylitab y crospovidona y se mezcla en seco en una mezcladora adecuada hasta que se logre una mezcla homogénea.

Entonces se añade estearilfumarato de sodio y se sigue mezclando otros dos minutos.

Se comprime la mezcla en polvo en una prensa de comprimidos adecuada usando punzones cóncavos redondos de 6 mm.

5 Ejemplo 7 (referencia)

Pulverización sublingual de betametasona

	mg/ml
Betametasona	0,4
Carboximetilcelulosa	0,8 (0,08%)
PEG 300	5
Mentol	0,3
Sorbitol	12
Levomentol	2,0
NaH ₂ PO ₄ *2 H ₂ O	2
Agua	cs

10 Se disuelve betametasona en una cantidad pequeña de agua. Se añade carboximetilcelulosa y se mezcla. Se añade PEG 300, mentol, sorbitol, levomentol y NaH₂PO₄*2 H₂O. Se añade agua hasta el volumen final.

Ejemplo 8 (referencia)

15 Pulverización sublingual de betametasona

	mg/ml
Betametasona	0,4
Glutamato de quitosano	10
Mentol	0,1
Levomentol	1,5
NaH ₂ PO ₄ *2 H ₂ O	2
Agua	cs

20 Se disuelve betametasona en una cantidad pequeña de agua. Se añade glutamato de quitosano y se mezcla. Se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 µm. Se añade mentol, levomentol y NaH₂PO₄*2 H₂O. Se añade agua hasta el volumen final.

Ejemplo 9 (referencia)

Pulverización sublingual de hidrocortisona

	mg/ml
Acetato de hidrocortisona	10
Carboximetilcelulosa	0,8 (0,08%)
2-OH-propil-β-ciclodextrina	40
PEG 300	5
Mentol	0,3
Sorbitol	12
Levomentol	2,0
NaH ₂ PO ₄ *2 H ₂ O	2
Agua	cs

25 Se disuelve hidrocortisona en una cantidad pequeña de agua. Se mezcla con 2-OH-propil-β-ciclodextrina, se deja reposar durante 1 hora. Se añade carboximetilcelulosa y se mezcla. Se añade PEG 300, mentol, sorbitol, levomentol y NaH₂PO₄*2 H₂O. Se añade agua hasta el volumen final.

30 Ejemplo 10 (referencia)

Pulverización sublingual de hidrocortisona

	mg/ml
Acetato de hidrocortisona	10
Glutamato de quitosano	10
2-OH-propil-β-ciclodextrina	40
Mentol	0,1
Levomentol	1,5
NaH ₂ PO ₄ *2 H ₂ O	2

Agua cs

Se disuelve hidrocortisona en una cantidad pequeña de agua. Se mezcla con 2-OH-propil-β-ciclodextrina, se deja reposar durante 1 hora. Se añade glutamato de quitosano y se mezcla. Se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 μm. Se añade mentol, levomentol y NaH₂PO₄*2 H₂O. Se añade agua hasta el volumen final.

5 Ejemplo 11

Película de capa delgada de hidrocortisona

10 Composición A:

	% p/p
Hidrocortisona	3%
Alginato de Na PH157	2%
Agua	95%

Composición B:

Acetato de hidrocortisona	3,4%
Alginato de Na PH157	2%
Agua	94,6%

Composición C:

Hidrocortisona	3%
Metolose 60SH-50	2%
Agua	95%

Se prepararon las películas tal como se describe a continuación:

- 15
1. Se pesaron cantidades de polímero, glucocorticoide y H₂O.
 2. Se añadió el glucocorticoide al agua durante la agitación.
 3. Se mantuvo la formulación con agitación hasta que se obtuvo una suspensión.
 - 20 4. Se añadió el polímero a la suspensión.
 5. Se mantuvo la formulación con agitación hasta que se obtuvo un gel uniforme (mínimo de 2 h).
 - 25 6. Se pesaron 0,5 g de gel en blísteres vacíos y se colocaron en un armario de calentamiento (secado: 25°C durante 22 h).

30 Tabla. Disolución *in vitro* (canasta giratoria 100 rpm, tampón fosfato pH=7,0, una unidad por 500 ml de medio) tras 1, 3, 5, 10 y 15 min como un porcentaje de 10 mg de hidrocortisona. Unidades con 10 mg de hidrocortisona en polímeros de alginato de sodio (alg Na), hipromelosa (HPMC) y aproximadamente 7 mg/unidad. Se sometieron a prueba dos unidades con alg Na y HPMC. Se tabula el valor medio. Los resultados en la siguiente tabla reflejan el orden de clasificación con respecto a la viscosidad, es decir HPMC tiene la viscosidad más baja y alg Na la más alta.

Composición	Polímero	1 min, %	3 min, %	5 min, %	10 min, %	15 min, %
A	Alg Na	15	25	38	65	84
B	Alg Na	15	25	38	65	84
C	HPMC	18	48	67	88	92

35 Perfiles en plasma *in vivo* en seres humanos, N=1 por composición

Prueba de supresión por dexametasona, estado de ayuno, por lo demás tal como se describe en el párrafo denominado "Método".

40 Los resultados muestran que el uso de acetato de hidrocortisona no parece ser adecuado para una composición de liberación inmediata. Esto se investigó adicionalmente en el siguiente ejemplo.

Ejemplo 12

Películas de liberación inmediata no mucoadhesivas

Se prepararon dos películas esencialmente similares al ejemplo 13 - composición A. La película A contiene 10 mg de hidrocortisona y la película B contiene 11,2 mg de acetato de hidrocortisona. Los resultados de la prueba *in vivo* tras la administración bucal se muestran en las figuras 4 y 5. Los resultados muestran que incluso si las películas no son bioadhesivas, se obtiene un rápido inicio de la absorción en la circulación sistémica tras la administración de dosis única de la película A. Por el contrario, los resultados obtenidos con la película que contiene acetato de hidrocortisona indican que este compuesto no parece ser adecuado cuando se requiere un rápido inicio de la absorción en la circulación sistémica del glucocorticoide.

10 Ejemplo 13

Películas de capa delgada para liberación inmediata

Se prepararon lotes de películas de glucocorticoides a partir de las siguientes composiciones A y B:

15

Composición A de liberación rápida:	Componente	% p/p
	PEG 400	2,0
	Hidrocortisona	3,0
	Methocel E5	4,0
	Xilitol	1,0
	Agua	90

Composición B de liberación más lenta:

Componente	p/p%
PEG 400	1,3
Hidrocortisona	3,0
Methocel E5	5,7
Agua	90

A agua destilada (18 ml) en un matraz de vidrio de fondo redondo de 50 ml dotado de un agitador magnético se le añadió Methocel E5. Tras haberse disuelto completamente el Methocel, se añadió PEG 400 con agitación continua, seguido por xilitol (sólo composición A) e hidrocortisona. Se continuó con agitación durante 4 h.

20

En blísteres de PVC de fondo plano (Inpack AB, Lund, Suecia) de 16 mm en diámetro se pipeteó (Finnpipette; automatic) 330 µl de disolución A o B en cada depresión del blíster. Se dejó que las disoluciones se secaran a temperatura ambiente durante la noche. El día siguiente se retiraron 10 películas para análisis de la dosis. Se disolvió cada película en 100 ml de agua/etanol (95%) 9:1 (p/p). Se analizaron las disoluciones mediante espectroscopia UV a 242 nm. Se encontraron contenidos medios de 10,19 mg y 9,83 mg de hidrocortisona por blíster (DE 0,29 y 0,14, respectivamente) para las composiciones A y B, respectivamente.

25

Se sometieron a prueba las composiciones de hidrocortisona en dos sujetos humanos tras la administración labial. Los sujetos tenían su secreción de glucocorticoides endógenos suprimida por glucocorticoides sintéticos. Se monitorizó la concentración en plasma de cortisol durante 360 min tras la administración labial, y los perfiles de tiempo de concentración en suero de estos dos sujetos se muestran en las figuras 6 y 7.

30

Se observa claramente que la velocidad y el grado de absorción en la mucosa de hidrocortisona son altos y la aparición de cortisol en suero es rápida, ya que la primera concentración en plasma medida se logró ya a los 10-15 min.

35

Estos datos farmacocinéticos en suero ilustran que una formulación dada a conocer en el presente documento para la administración en la mucosa oral da como resultado una velocidad y un grado de la absorción altos en la mucosa del fármaco activo, a pesar de que un pequeño volumen de fluido esté disponible para la disolución en el sitio de administración y absorción en esta vía de administración de fármacos.

40

Ejemplo 14 (referencia)

Comprimidos de glucocorticoide para liberación inmediata

45

Se fabricaron comprimidos de glucocorticoide mediante compresión directa de los componentes en polvo mezclados en seco para dar la siguiente composición C:

Composición C de liberación rápida:	Componente	Por lote
	PEG 6000	8,7 g
	Hidrocortisona	2,5 g
	Xylitab 300	8,7 g

ES 2 531 058 T3

Estearato de Mg

0,16 g

Tamaño del lote 100 comprimidos

5 Se tamizaron los componentes en polvo (tamaño de malla de 0,7 mm) y se mezclaron en seco mediante agitación a mano en una pequeña lata de estaño durante cinco min. Se analizó la homogeneidad de la mezcla mediante el mismo método que se usó para el análisis de los comprimidos. Se llevó a cabo la preparación de los comprimidos con una máquina de preparación de comprimidos DIAF usando un punzón circular plano de 7 mm de diámetro (con una ranura divisora). Se evaluó la dosis de hidrocortisona en 10 comprimidos mediante el mismo método que se usó para las películas. Se encontró un contenido medio de 9,53 mg de hidrocortisona por comprimido (DE 0,15) para la composición C.

10 Grosor del comprimido (10 comprimidos): 1,72-1,76 mm (C);

15 Friabilidad (20 comprimidos): 0,6% (C);

Dureza del comprimido (10 comprimidos): 23,7 N (C).

Se sometieron a prueba las composiciones tras la administración oral a dos sujetos humanos (véase la figura 8).

20 La velocidad de absorción del glucocorticoide en la circulación sistémica a partir de las formas de dosificación sólidas del ejemplo 14 fue algo más lenta que la de las composiciones del ejemplo 13, lo que significa que es posible ajustar la velocidad de absorción de hidrocortisona en la circulación sistémica introduciendo cambios en la composición y función de la formulación farmacéutica labial.

25 Ejemplo 15

Perfil de disolución *in vitro*

30 Se siguieron los perfiles de disolución *in vitro* de hidrocortisona de formulaciones de fármaco según los ejemplos 20 y 21 a lo largo del tiempo en un entorno *in vitro* controlado estandarizado. Se usó un aparato de disolución II de la Farmacopea de los Estados Unidos (paleta) acoplado a dispositivos de muestreo automático y software para adquirir perfiles de liberación de las formulaciones de fármaco en un entorno de pH neutro. Se adquirió el perfil de disolución a 37°C, 50 rpm de las paletas, en un total de 300 ml de agua. Se realizó muestreo a los 0, 1, 3, 5, 7, 10 y 15 minutos tras la inserción de la composición farmacéutica en el ejemplo en el medio de disolución.

35 Se monitorizó el perfil de disolución de cada formulación en dos experimentos hasta 360 min tras la administración, y se muestran los correspondientes perfiles de tiempo de disolución en las figuras 9 y 10, respectivamente. La velocidad de liberación se proporciona como el porcentaje de dosis a lo largo del tiempo.

40 La velocidad de liberación de las formas de dosificación sólidas del ejemplo 21 fue algo más lenta (figura 10). Esto significa que es posible ajustar la velocidad de liberación de hidrocortisona introduciendo cambios en la composición y función de la preparación farmacéutica oronasofaríngea.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende uno o más glucocorticoides para su uso en el tratamiento de un trastorno que requiere terapia a corto plazo con glucocorticoides, en la que el trastorno que requiere terapia a corto plazo con glucocorticoides es un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmunitario, crisis suprarrenal aguda, en la que la crisis suprarrenal aguda se refiere a una insuficiencia suprarrenal primaria, secundaria o terciaria, una reacción anafiláctica, una crisis de Addison, un estado asmático, una reacción a transfusión sanguínea, un edema cerebral, una reacción alérgica grave, asma aguda, anafilaxia aguda, choque septicémico, meningitis bacteriana aguda, infección aguda por VRS (virus respiratorio sincitial) con bronquiolitis en niños, niños con difteria aguda, mononucleosis con complicaciones (obstrucción de las vías respiratorias, trombocitopenia y anemia hemolítica), o tonsilitis/peritonsilitis;

5

10

15

caracterizada porque la composición se administra en la mucosa oral; y el uno o más glucocorticoides se absorben en la circulación sistémica; y se obtiene un rápido aumento en el nivel en suero de glucocorticoide hasta al menos el 20% de $C_{m\acute{a}x}$ en el plazo de 20 min tras la administración;

20

y porque la composición está en forma de una película, parche, oblea, gel, sobre o parche gingival; comprendiendo dicha película, parche, oblea, gel, sobre o parche gingival hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de celulosa modificada, croscarmelosa, almidón modificado, poli(óxido de etileno), quitosano, gelatina, alginato de sodio, pectina, escleroglucano, goma xantana, goma guar o poli-co-(metil vinil éter-anhídrido maleico), solos o en combinaciones de los mismos.
2. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición está en forma de una película.

25
3. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de dosificación unitaria.

30
4. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la cantidad total del uno o más glucocorticoides expresados como hidrocortisona es de desde 1 hasta 200 mg.

35
5. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende además uno o más agentes promotores de la bio/mucoadhesión seleccionados de un carbómero, un poli(óxido de etileno), un poli-co-(metil vinil éter/anhídrido maleico), mezclas de los mismos y un polisacárido.

40
6. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 5, en la que el polisacárido se selecciona del grupo que consiste en gelatina, alginato de sodio, pectina, escleroglucano, goma xantana; goma guar, celulosa microcristalina, croscarmelosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, almidón moderadamente reticulado y quitosano.

45
7. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la administración en la mucosa oral es una de administración bucal, administración sublingual, administración palatal y administración gingival.

50
8. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad total del uno o más glucocorticoides expresados como hidrocortisona es de desde 1 hasta 175 mg tal como desde 1 hasta 150 mg, desde 1 hasta 100 mg, desde 1 hasta 75 mg, desde 1 hasta 70 mg, desde 1 hasta 60 mg, desde 5 hasta 50 mg, desde 5 hasta 40 mg o desde 10 hasta 30 mg.

55
9. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el uno o más glucocorticoides se selecciona del grupo que consiste en hidrocortisona, cortisona, prednisolona, prednisona, metilprednisona, triamcinolona, parametasona, betametasona, dexametasona y fludrocortisona o mezclas de los mismos, incluyendo ésteres, sales y complejos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60
10. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 9, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es un fosfato, un succinato, un lisinato, un acetato, un cipionato, un valerato, un hemisuccinato, un butirato o una sal de trometamol.

65
11. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 9 en forma de dosificación unitaria, en la que el uno o más glucocorticoides son betametasona incluyendo ésteres, sales y complejos farmacéuticamente aceptables de la misma en una cantidad correspondiente a desde 1 hasta 20 mg.

65

12. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 9 en forma de dosificación unitaria, en la que el uno o más glucocorticoides son prednisolona incluyendo ésteres, sales y complejos farmacéuticamente aceptables de la misma en una cantidad correspondiente a desde 1 hasta 10 mg.
- 5 13. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 9 en forma de dosificación unitaria, en la que el uno o más glucocorticoides son dexametasona incluyendo ésteres, sales y complejos farmacéuticamente aceptables de la misma en una cantidad correspondiente a desde 0,1 hasta 6 mg.
- 10 14. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 9 en forma de dosificación unitaria, en la que el uno o más glucocorticoides son fludrocortisona incluyendo ésteres, sales y complejos farmacéuticamente aceptables de la misma en una cantidad correspondiente a desde 0,05 hasta 5 mg.
- 15 15. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 9 en forma de dosificación unitaria, en la que el uno o más glucocorticoides son prednisona incluyendo ésteres, sales y complejos farmacéuticamente aceptables de la misma en una cantidad correspondiente a desde 10 hasta 50 mg.
- 20 16. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 9 en forma de dosificación unitaria, en la que el uno o más glucocorticoides son metilprednisolona incluyendo ésteres, sales y complejos farmacéuticamente aceptables de la misma en una cantidad correspondiente a desde 2 hasta 20 mg.
- 25 17. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 16, en la que el uno o más agentes promotores de la bio/mucoadhesión están presentes en una concentración de desde el 0,1 hasta el 25% p/p.
- 30 18. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un agente promotor de la disolución seleccionado del grupo que consiste en laurilsulfato de sodio, un polisorbato, un ácido biliar, una sal biliar, una sal de ácido cólico o ácido colánico, miristato de isopropilo, laurato de metilo, ácido oleico, alcohol oleílico, monooleato de glicerol, dioleato de glicerol, trioleato de glicerol, monoestearato de glicerol, monolaurato de glicerol, monolaurato de propilenglicol, dodecilsulfato de sodio y un éster de sorbitano.
- 35 19. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 18, en la que el agente promotor de la disolución está presente en una concentración de desde el 0,05 hasta el 5% p/p.
- 40 20. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además un agente disgregante seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilalmidón, almidón natural, celulosa microcristalina y goma de celulosa.
- 45 21. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 20, en la que el agente disgregante está presente en una concentración de desde el 0,5 hasta el 10% p/p.
22. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que va a administrarse a pacientes inconscientes o pacientes que de otro modo no pueden tragar comprimidos normales.

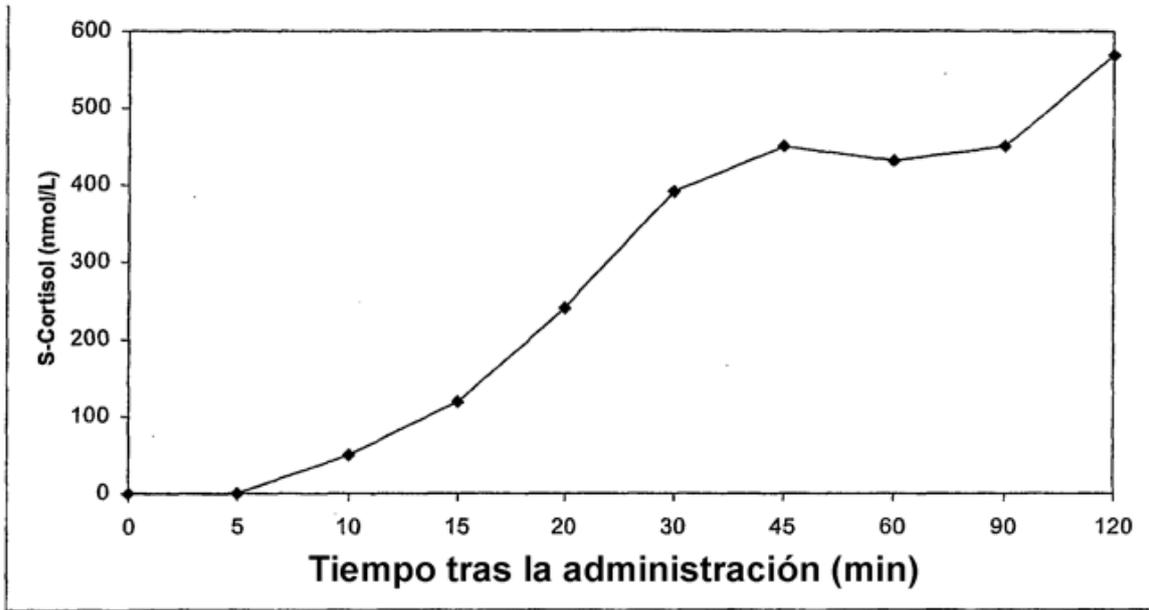


Fig. 1

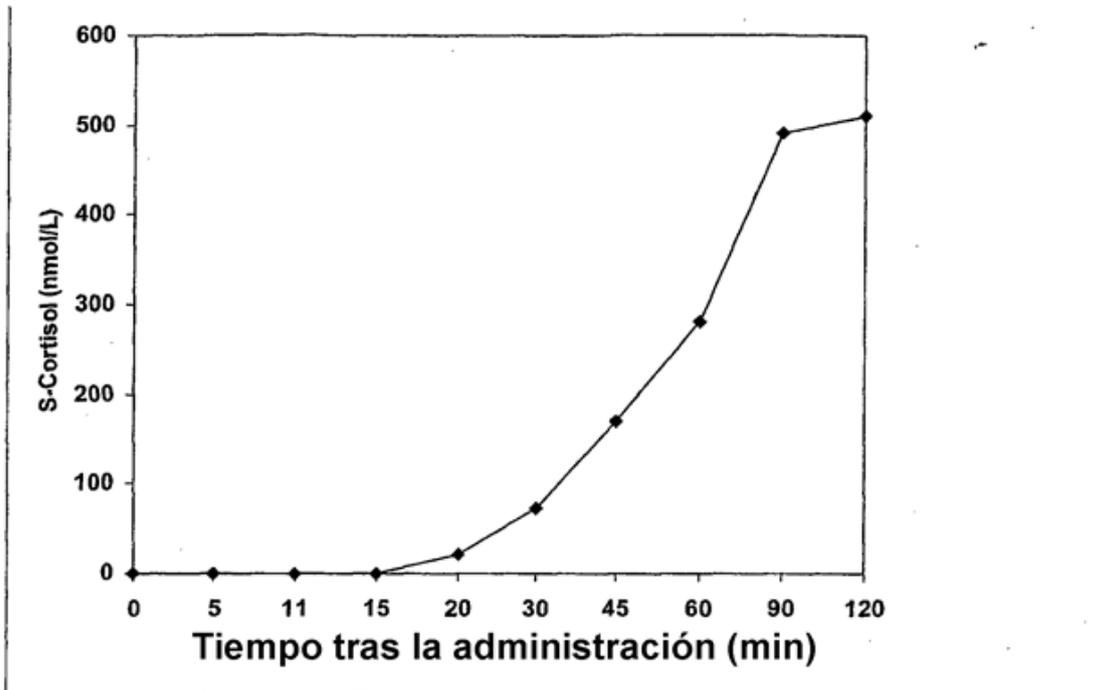


Fig. 2

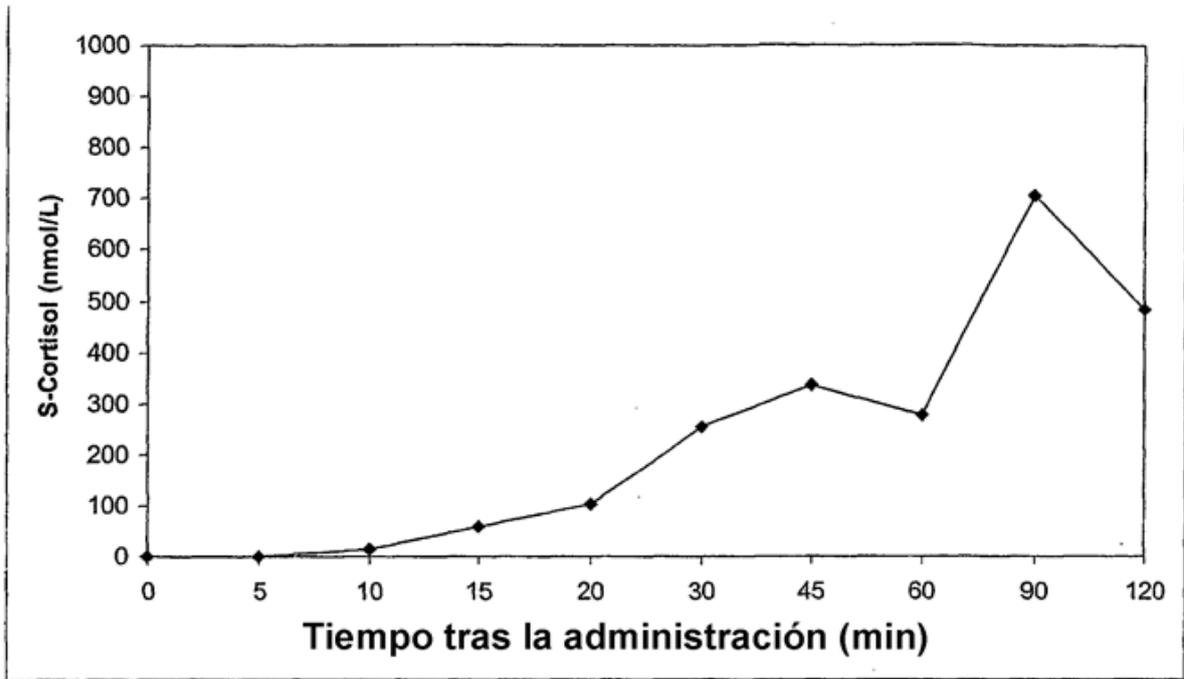


Fig. 3

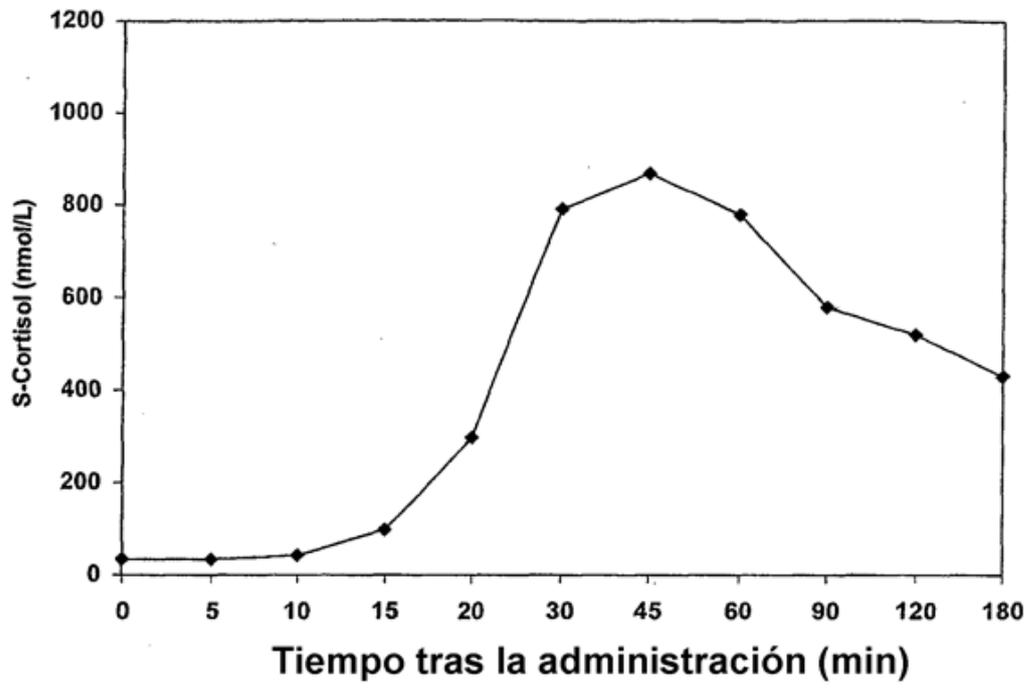


Fig. 4

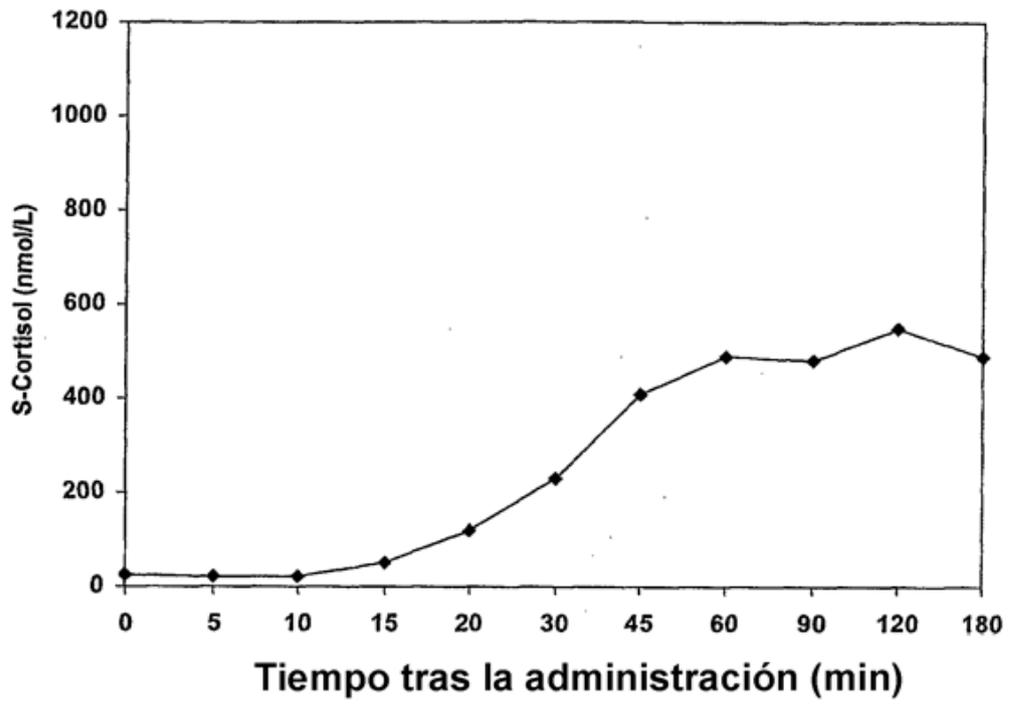


Fig. 5

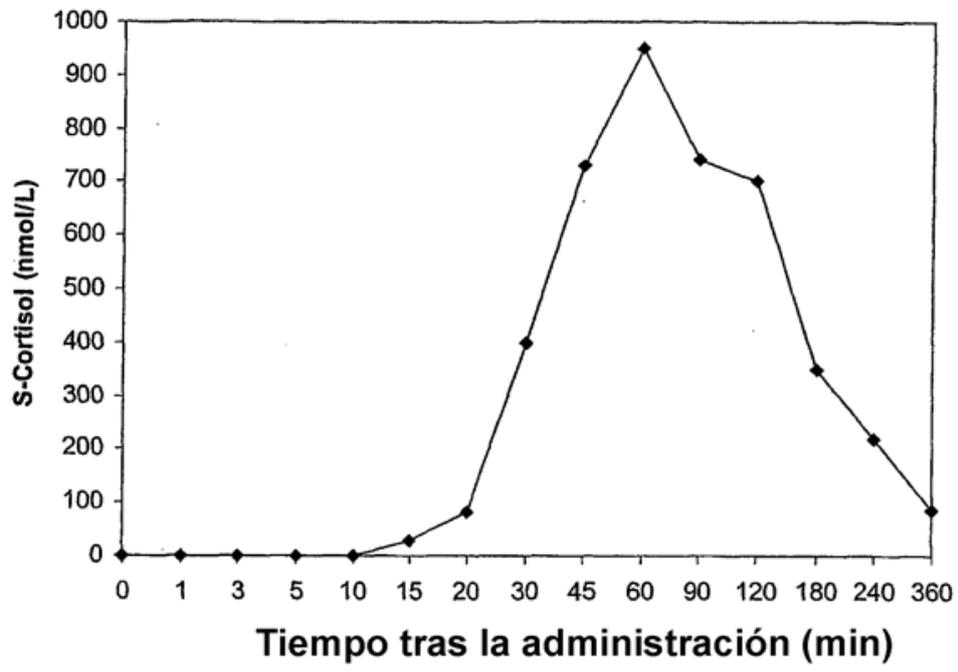


Fig. 6

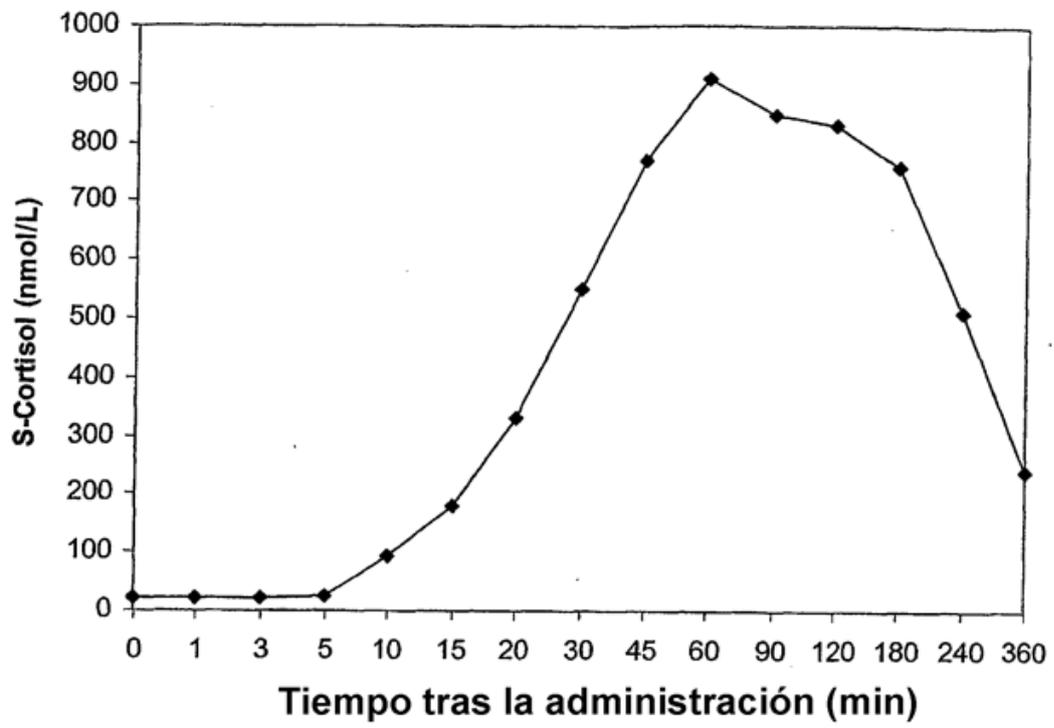


Fig. 7

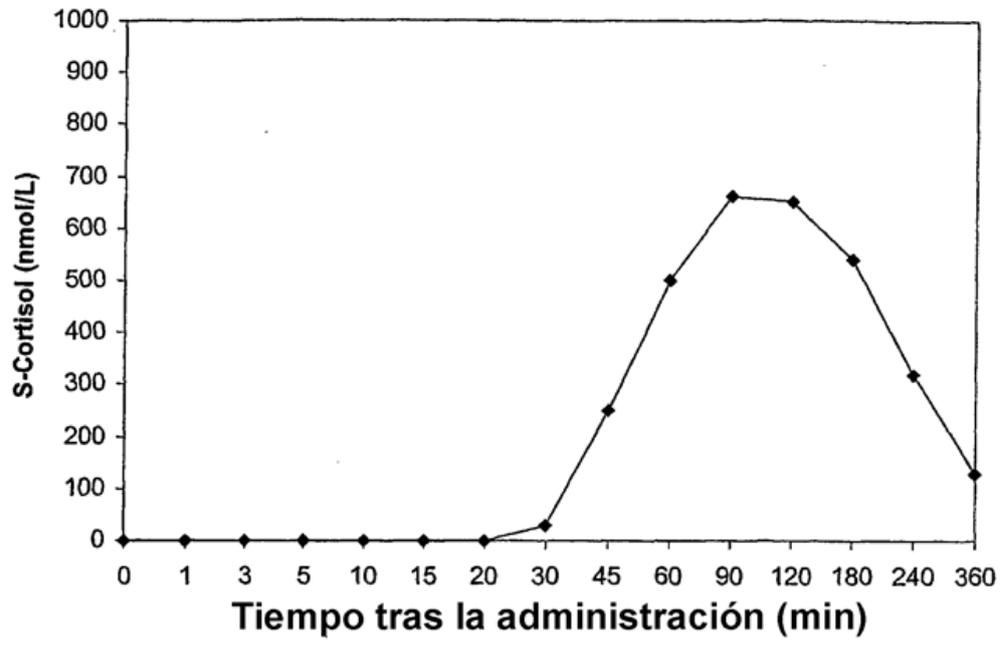


Fig. 8

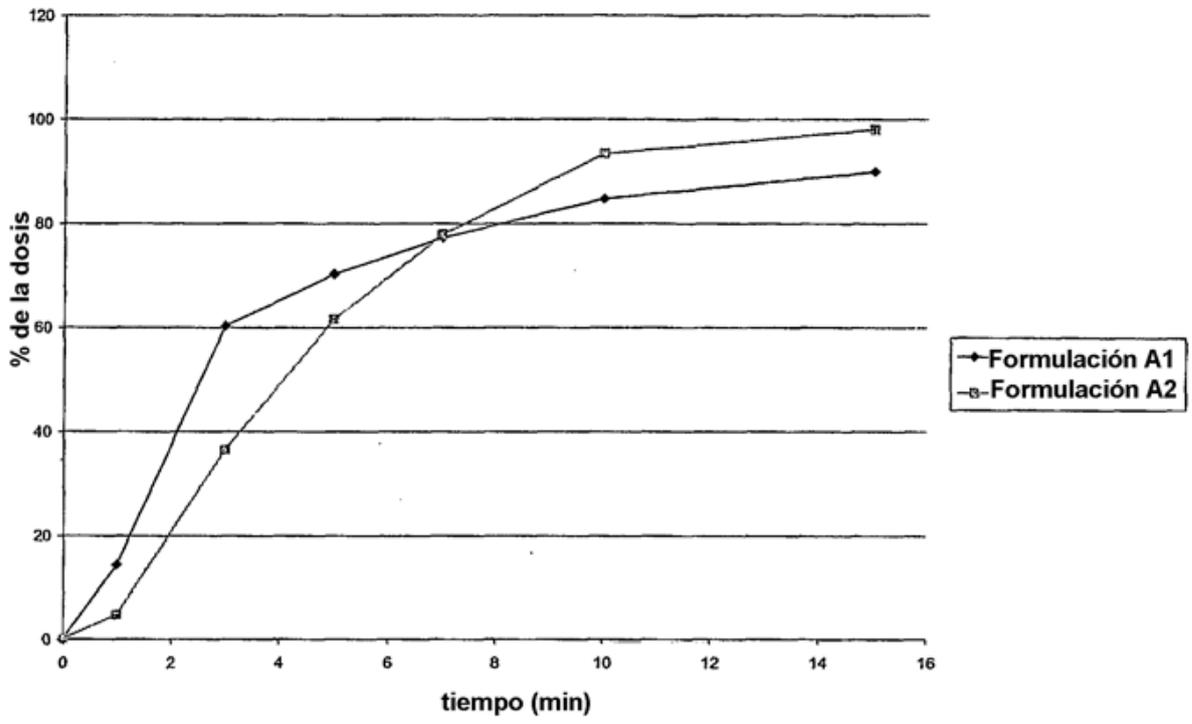


Fig. 9

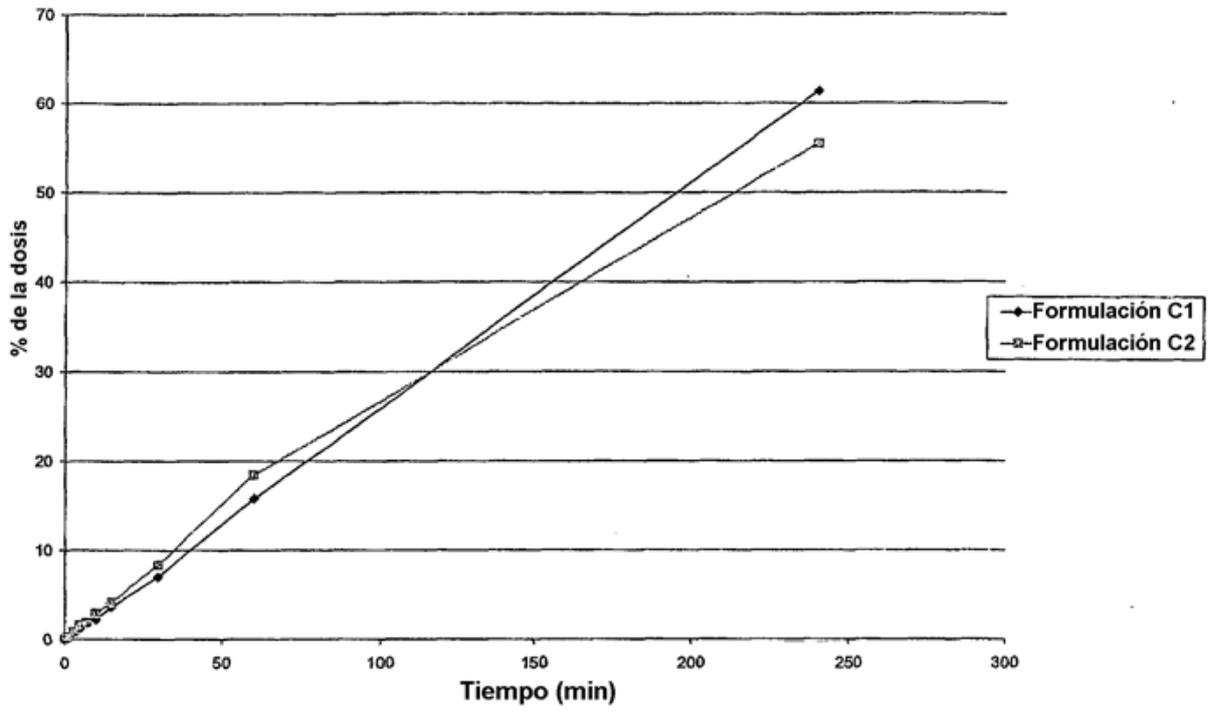


Fig. 10

Boca (cavidad oral)

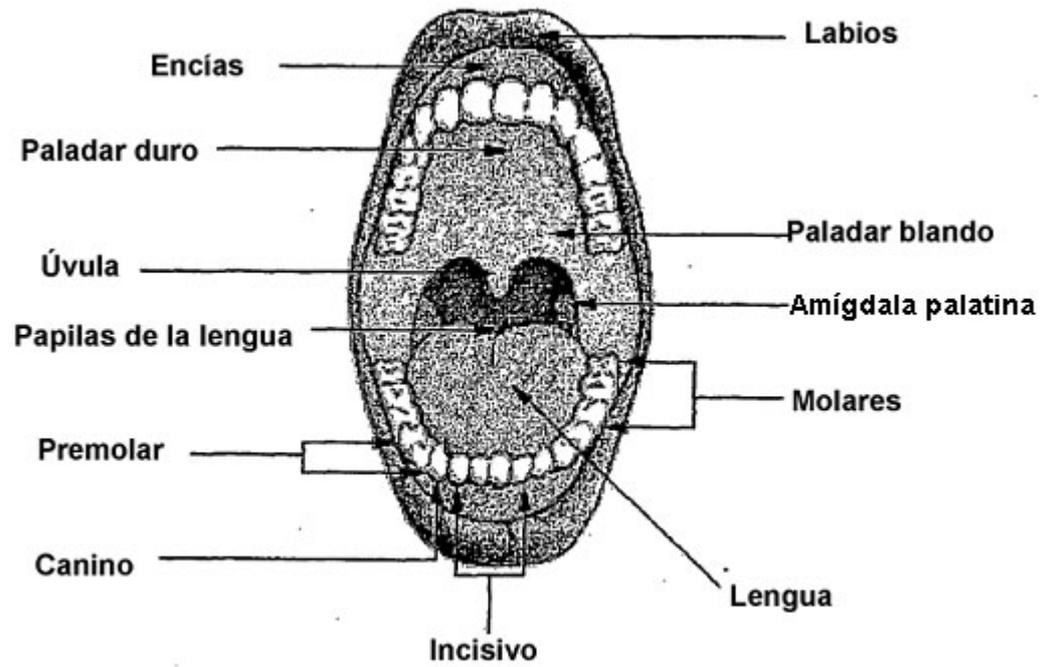


Fig. 11

Administración
bucal

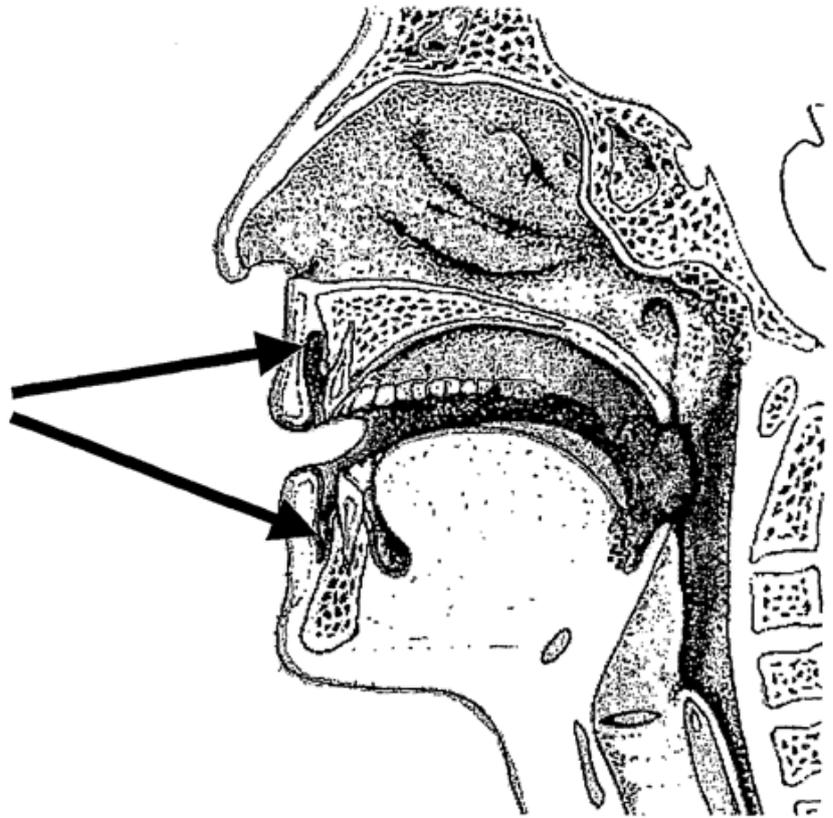


Fig. 12