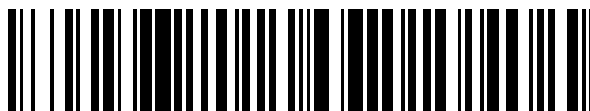


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 929**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2007** **E 07863134 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014** **EP 2124900**

54 Título: **Formas de dosificación solidas que se disgregan en la boca que comprenden progestina y métodos para hacer y usar las mismas**

30 Prioridad:

20.12.2006 US 875827 P

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

20.03.2015

73 Titular/es:

**TEVA WOMEN'S HEALTH, INC. (100.0%)
400 Chestnut Ridge Road
Woodcliff Lake, NJ 07677 , US**

72 Inventor/es:

**AHMED, SALAH U.;
SETHIA, SUNDEEP y
CHOWDHURY, TAHSEEN A.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 531 929 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

Formas de dosificación sólidas que se disgregan en la boca que comprenden progestina y métodos para hacer y usar las mismas

Antecedentes de la invención

5 Campo de la Invención

La presente invención se dirige a formas de dosificación farmacéuticas sólidas que se disgregan en la boca, no efervescentes, que comprenden progestina, y a métodos para preparar y usar las formas de dosificación para tratar afecciones en hembras o hembras en necesidad de las mismas.

Técnica anterior

- 10 Por contracepción de emergencia generalmente se entiende la aplicación de medidas contraceptivas a una hembra o hembra después de un acto de relación sexual (postcoito) o inseminación no deseada, especialmente después de una relación sexual sin protección. Las píldoras contraceptivas de emergencia (PCE) y los dispositivos intrauterinos (DIU) son las formas actualmente disponibles de contracepción de emergencia. Estos métodos actúan tanto para prevenir la ovulación o fertilización como posiblemente la implantación post-fertilización de un blastocito (embrión).
- 15 Las PCE actualmente disponibles, también conocidas como contraceptivos de emergencia (CE), contienen dosis mayores de los mismos compuestos esteroides (estrógenos y progestinas, o progestinas en solitario) encontrados en píldoras contraceptivas orales diarias regulares o convencionales. El método de solo progestina usa levonorgestrel (un progestógeno sintético) en dos dosis de 0,75 mg separadas 12 horas (por ejemplo, Plan B®) o en una dosis única de 1,5 mg dentro de 72 horas desde el coito. El régimen combinado o Yuzpe usa tanto etinil-estradiol (0,1 mg) como levonorgestrel (0,5 mg) en dos dosis separadas 12 horas dentro de 72 horas desde el coito.
- 20 El método de la mifepristona usa una dosis grande de mifepristona, una antiprogestina, ya sea como una PCE o como un abortivo, dependiendo si se usa pre- o post-implantación. Los métodos contraceptivos de emergencia se describen en Von Hertzen, H. *et al.*, Lancet, 352:428-432 (1988); Ho, P. C. *et al.*, Human Reproduction, 8(3):389-392 (1993); Publicación de Solicitud de Patente U.S. No. 2005/0032755; WO 2007/000056; y Von Hertzen, H. *et al.*, Lancet, 360:1803-1810 (2002). Adicionalmente, el uso no prescrito de altas dosis de píldoras contraceptivas orales convencionales, combinadas o de progestina en solitario, también está disponible para contracepción de emergencia.
- 25

- Levonorgestrel, un progestógeno sintético, es comúnmente usado en combinación con estrógenos como contraceptivo y también se puede usar en solitario como contraceptivo de emergencia. Levonorgestrel también se usa para tratar trastornos menstruales, endometriosis y para terapia de reemplazo de progesterona.
- 30

Las preparaciones farmacéuticas que contienen levonorgestrel en solitario y los métodos para usar levonorgestrel en solitario para contracepción de emergencia se describen en la Publicación de Solicitud de Patente U.S. No. 2005/0032755. Las preparaciones farmacéuticas que contienen levonorgestrel en solitario se describen en CN1634077.

- 35 Las formas de dosificación sólidas convencionales pueden ser indeseables para el tratamiento de adultos quienes tienen problemas para deglutir tales formas de dosificación. Adicionalmente, un gran número de pacientes adultos experimentan de disfagia y tienen dificultad para deglutir tales formas de dosificación. También es deseable, particularmente para contracepción de emergencia, administrar una forma de dosificación que tiene un comienzo de acción rápido y consistente, una alta biodisponibilidad, y actividad sostenida. El rápido comienzo de acción se puede lograr por inyección parenteral pero esto es inaceptable para muchos pacientes, y puede plantear problemas fuera de un entorno clínico. Aunque los jarabes líquidos pueden ser adecuados para este propósito, pueden ser difíciles de manejar y administrar en una dosificación exacta. Muchos agentes activos también son inestables en líquidos durante largos períodos de tiempo. Por consiguiente, una forma de dosificación que se disgrega en la boca en ausencia de agua es deseable por su generalizada aceptación por los pacientes y por su fácil administración.
- 40

45 Breve Descripción de la Invención

La presente invención se dirige a una forma de dosificación farmacéutica sólida que se disgrega en la boca, no efervescente, que comprende:

- (a) una progestina equivalente a aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2 mg de levonorgestrel;
- (b) un disgregante iónico seleccionado del grupo de una combinación de croscarmelosa sódica y poliacrilina potásica y una combinación de almidón glicolato sódico y poliacrilina potásica;
- 50 (c) un excipiente no iónico insoluble en agua, hidrófilo, seleccionado del grupo de celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, compuestos de celulosa, almidones, crospovidona y combinaciones de los mismos;

en donde la progestina se selecciona del grupo de noretinodrel, noretindrona, acetato de noretindrona, diacetato de

etinodiol, dl-norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, 3-cetodesogestrel y gesodeno,

en donde el disgregante iónico está presente en una concentración de más de 8% a 60% en peso de la forma de dosificación y el excipiente no iónico insoluble en agua hidrófilo está presente en una concentración de 1% a 20% en peso de la forma de dosificación.

- 5 En algunas realizaciones, el disgregante iónico está en una concentración de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso de la forma de dosificación.

El excipiente no iónico insoluble en agua hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, almidón pregeletanizado, compuestos de celulosa, crospovidona, almidones y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el excipiente no iónico insoluble en agua hidrófilo está en una concentración de

- 10 aproximadamente 2% a aproximadamente 15,0% en peso de la forma de dosificación.

En algunas realizaciones, más de 40% en peso de la progestina se disuelve en solución en menos de aproximadamente 7 minutos cuando la forma de dosificación se coloca en un medio que contiene un tensioactivo de acuerdo con el método II de USP a 75 rpm.

- 15 En algunas realizaciones, al menos 75% en peso de la progestina se disuelve en solución en menos de aproximadamente 15 minutos cuando la forma de dosificación se coloca en un medio que contiene un tensioactivo de acuerdo con el método II de USP a 75 rpm.

En algunas realizaciones, al menos 75% en peso de la progestina equivalente a aproximadamente 0,75 mg de levonorgestrel se disuelve en solución en menos de aproximadamente 15 minutos cuando la forma de dosificación se coloca en un medio de 5 ppm de Tween 80 en 900 ml de agua de acuerdo con el método II de USP a 75 rpm.

- 20 En algunas realizaciones, al menos 75% en peso de la progestina equivalente a aproximadamente 1,5 mg de levonorgestrel se disuelve en solución en menos de aproximadamente 15 minutos cuando la forma de dosificación se coloca en un medio de 0,1% SDS en HCl 0,1 N de acuerdo con el método II de USP a 75 rpm.

La presente descripción también se dirige a un método para tratar a una hembra en necesidad de contracepción de emergencia, cuyo método comprende administrar post-coito a la hembra una primera forma de dosificación farmacéutica sólida que se disgrega en la boca; y administrar a la hembra, dentro de aproximadamente 12 horas desde la administración de la primera forma de dosificación, una segunda forma de dosificación farmacéutica sólida que se disgrega en la boca, en donde cada una de las primera y segunda formas de dosificación comprende (a) una progestina equivalente a aproximadamente 0,75 mg de levonorgestrel; (b) un disgregante iónico; y (c) un excipiente no iónico insoluble en agua hidrófilo; en donde el disgregante iónico está presente en una concentración de más de

- 30 8% a aproximadamente 60% en peso de la forma de dosificación y el excipiente no iónico insoluble en agua hidrófilo está presente en una concentración de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en peso de la forma de dosificación.

La presente descripción también se dirige a un método para tratar a una hembra en necesidad de contracepción de emergencia, cuyo método comprende administrar post-coito a la hembra una forma de dosificación farmacéutica sólida que se disgrega en la boca que comprende: (a) una progestina equivalente a aproximadamente 1,5 mg de levonorgestrel; (b) un disgregante iónico; y (c) excipiente no iónico insoluble en agua hidrófilo; en donde el disgregante iónico está presente en una concentración de más de 8% a aproximadamente 60% en peso de la forma de dosificación y el excipiente no iónico insoluble en agua hidrófilo está presente en una concentración de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en peso de la forma de dosificación.

- 40 La presente invención también se dirige a un envase terapéutico para tratar a una hembra en necesidad de contracepción de emergencia, cuyo envase comprende: (a) una o más formas de dosificación sólidas que se disgregan en la boca, no efervescentes, de la presente invención; (b) un contenedor adecuado; y (c) una etiqueta con instrucciones para la administración de la forma de dosificación sólida farmacéutica a una hembra en necesidad de la misma.

La presente invención también se dirige a un procedimiento para preparar una forma de dosificación farmacéutica sólida, que se disgrega en la boca, no efervescente, cuyo procedimiento comprende mezclar un disgregante iónico seleccionado del grupo de una combinación de croscarmelosa sódica y poliacrilina potásica y una combinación de almidón glicolato sódico y poliacrilina potásica y una progestina equivalente a aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2 mg de levonorgestrel para formar una mezcla inicial; añadir a la mezcla inicial un excipiente no iónico insoluble en agua hidrófilo seleccionado del grupo de celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, compuestos de celulosa, almidones, crospovidona y combinaciones de los mismos para formar una mezcla final; y comprimir la mezcla final para producir la forma de dosificación farmacéutica; en donde el disgregante iónico está presente en una concentración de más de 8% a 60% en peso de la forma de dosificación y el excipiente no iónico insoluble en agua hidrófilo está presente en una concentración de 1% a 20% en peso de la forma de dosificación.

- 55 En algunas realizaciones, el procedimiento incluye en donde al menos 75% en peso de la progestina se disuelve en solución en menos de aproximadamente 15 minutos cuando la forma de dosificación se coloca en un medio que

contiene un tensioactivo de acuerdo con el método II de USP a 75 rpm. En algunas realizaciones, al menos 75% en peso de la progestina equivalente a aproximadamente 0,75 mg de levonorgestrel se disuelve en solución en menos de aproximadamente 15 minutos cuando la forma de dosificación se coloca en un medio de 5 ppm de Tween 80 en 900 ml de agua de acuerdo con el método II de USP a 75 rpm. En algunas realizaciones, al menos 75% en peso de la progestina equivalente a aproximadamente 1,5 mg de levonorgestrel se disuelve en solución en menos de aproximadamente 15 minutos cuando la forma de dosificación se coloca en un medio de 0,1% SDS en HCl 0,1 N de acuerdo con el método II de USP a 75 rpm. En algunas realizaciones, el procedimiento incluye en donde más de 40% en peso de la progestina se disuelve en solución en menos de aproximadamente 7 minutos cuando la forma de dosificación se coloca en un medio que contiene un tensioactivo de acuerdo con el método II de USP a 75 rpm. En otras realizaciones, el procedimiento puede incluir añadir un portador soluble en agua no polimérico a la mezcla inicial. En otras realizaciones, el procedimiento puede incluir añadir un saborizante, un edulcorante o un deslizante a la mezcla final. En algunas realizaciones, el procedimiento puede incluir añadir un lubricante a la mezcla final.

Breve Descripción de las Figuras

La FIG. 1 muestra un diagrama de flujo de procedimiento que representa un procedimiento para preparar la forma de dosificación farmacéutica sólida, que se disgrega en la boca, no efervescente de la presente invención.

La FIG. 2 es una representación gráfica que compara los perfiles de disolución de la Formulación 4 (círculo sólido), Formulación 5 (círculo hueco), Formulación 6 (triángulo hueco), Formulación 7 (triángulo sólido) y POSTINOR®-2 (x). Los perfiles de disolución se tomaron en un medio de 5 ppm de Tween 80 en 900 ml de agua con una velocidad de paletas de 75 rpm.

La FIG. 3 es una representación gráfica que compara los perfiles de disolución de la Formulación 3 (círculo sólido) con la Formulación 4 (círculo hueco), Formulación 5 (triángulo hueco) y POSTINOR®-2 (triángulo sólido). Los perfiles de disolución se tomaron en un medio de 5 ppm de Tween 80 en 900 ml de agua con una velocidad de paletas de 75 rpm. La FIG. 3 compara el efecto en la velocidad de disolución de levonorgestrel del disgregante no iónico, crospovidona, NF, con los disgregantes iónicos polacrilina de potasio y croscarmelosa de sodio.

La FIG. 4 es una representación gráfica que compara los perfiles de disolución de la Formulación 5 (círculo sólido) con la Formulación 8 (círculo hueco) y POSTINOR®-2 (triángulo sólido). Los perfiles de disolución se tomaron en un medio de 5 ppm de Tween 80 en 900 ml de agua con una velocidad de paletas de 75 rpm.

La FIG. 5 es una representación gráfica que compara los perfiles de disolución de la Formulación 1 (círculo sólido), Formulación 9 (círculo hueco), Formulación 10 (triángulo hueco) y POSTINOR®-2 (triángulo sólido). Los perfiles de disolución se tomaron en un medio de 5 ppm de Tween 80 en 900 ml de agua con una velocidad de paletas de 75 rpm.

La FIG. 6 es una representación gráfica que compara los perfiles de disolución de la Formulación 8 (círculo hueco), Formulación 11 (triángulo hueco) y POSTINOR®-2 (triángulo sólido). Los perfiles de disolución se tomaron en un medio de 5 ppm de Tween 80 en 900 ml de agua con una velocidad de paletas de 75 rpm.

La FIG. 7 es una representación gráfica que compara los perfiles de disolución de la Formulación 6 (círculo hueco), Formulación 12 (triángulo hueco) y POSTINOR®-2 (triángulo sólido). Los perfiles de disolución se tomaron en un medio de 5 ppm de Tween 80 en 900 ml de agua con una velocidad de paletas de 75 rpm.

La FIG. 8 es una representación gráfica que compara los perfiles de disolución de la Formulación 5 (círculo hueco), Formulación 8 (triángulo hueco), Formulación 11 (triángulo sólido) y POSTINOR®-2 (estrella sólida). Los perfiles de disolución se tomaron en un medio de 5 ppm de Tween 80 en 900 ml de agua con una velocidad de paletas de 75 rpm.

La FIG. 9 es una representación gráfica que compara los perfiles de disolución de la Formulación 7 (círculo sólido), Formulación 14 (círculo hueco), y POSTINOR®-2 (triángulo sólido). Los perfiles de disolución se tomaron en un medio de 5 ppm de Tween 80 en 900 ml de agua con una velocidad de paletas de 75 rpm. La FIG. 9 muestra el efecto de la ausencia de cationes monovalentes en la liberación de fármaco.

La FIG. 10 es una representación gráfica que compara los perfiles de disolución de la Formulación 16 (círculo hueco), Formulación 17 (diamante sólido), Formulación 18 (estrella sólida), Referencia (triángulo hueco) y Referencia (triángulo sólido). Los perfiles de disolución se tomaron en un medio de 0,1% SDS en HCl 0,1 N con una velocidad de paletas de 75 rpm.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se dirige a formas de dosificación farmacéuticas sólidas, que se disgregan en la boca, no efervescentes, que comprenden progestina y una combinación de excipientes que da como resultado una disgregación rápida de las formas de dosificación sólidas en la boca sin necesidad de ingerir agua, que pueden ser fácilmente deglutidas por un sujeto en necesidad de la mismas. Las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención proporcionan absorción efectiva y alta biodisponibilidad de progestina, y son particularmente

útiles para tratar hembras en necesidad de contracepción de emergencia.

Formas de dosificación farmacéuticas sólidas que se disgregan en la boca, no efervescentes

La presente invención se dirige a una forma de dosificación farmacéutica sólida, que se disgrega en la boca, no efervescente, que comprende (a) una progestina equivalente a aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2,0 mg de levonorgestrel; (b) un disgregante iónico; y (c) un excipiente no iónico insoluble en agua hidrófilo; en donde el disgregante iónico está presente en una concentración de más de 8% a aproximadamente 60% en peso de la forma de dosificación y el excipiente no iónico insoluble en agua hidrófilo está presente en una concentración de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en peso de la forma de dosificación.

Como se usa en la presente, una forma de dosificación “que se disgrega en la boca” se refiere a formas de dosificación sólidas que se “disgregan rápidamente, normalmente en cuestión de segundos, cuando se colocan en la lengua”. Adicionalmente, “disgregación oral” puede referirse a una pérdida de integridad estructural por las formas de dosificación cuando se colocan en la cavidad bucal de un sujeto, formándose una composición particulada, viscosa, o líquida que se puede deglutir fácilmente sin agua. “Disgregación” también se refiere a la pérdida de integridad de las formas de dosificación de la presente invención para formar gránulos, agregados o partículas, como generalmente se describe en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (2003), la cual se incorpora en la presente para referencia en su totalidad.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación de la presente invención se disgregan en la cavidad bucal de un sujeto humano sin admisión de agua en aproximadamente 60 segundos o menos, 45 segundos o menos, 30 segundos o menos, 15 segundos o menos, 10 segundos o menos, o 5 segundos o menos. En algunas realizaciones, las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención se disgregan en la cavidad bucal de un sujeto humano sin agua en aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 60 segundos, aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 45 segundos, aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 15 segundos, aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 10 segundos, o aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 8 segundos.

Como se usa en la presente, “forma de dosificación farmacéutica sólida” se refiere a una tableta, oblea, película, polvo, gragea, o cápsula de gelatina dura o blanda. En algunas realizaciones, las formas de dosificación de la presente invención son tabletas. Como se usa en la presente, el término “tableta” se refiere a formas de dosificación farmacéuticas comprimidas de todas las formas y tamaños, si son revestidas o no revestidas. Las formas de dosificación son tabletas que se disgregan en la boca. Las formas de dosificación sólidas de la presente invención pueden tener una estructura sustancialmente rígida, la cual es mecánicamente estable y robusta. Una dosificación unitaria es aquella cantidad de la composición farmacéutica que es individualmente administrada.

El peso neto de la forma de dosificación farmacéutica de la presente invención puede ser aproximadamente 20 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 480 mg, aproximadamente 30 mg a 360 mg; aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 180 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 150 mg. En algunas realizaciones, las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención pesan aproximadamente 30 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 360 mg, o aproximadamente 480 mg.

Cuando la cantidad de dosificación unitaria de progestina varía, el peso de las formas de dosificación farmacéuticas puede incrementar o disminuir en una manera proporcional (es decir, formas de dosificación de “dosis proporcional”). En algunas realizaciones, el peso de la forma de dosificación farmacéutica es constante cuando la cantidad de dosificación unitaria de progestina varía (es decir, formas de dosificación de “dosis similar”). Las tabletas de dosis similar pueden ser particularmente útiles debido a que dosis mayores de progestina se pueden suministrar usando tabletas pequeñas. Como se usa en la presente, forma de dosificación de “tableta pequeña” se refiere a una forma de dosificación que pesa aproximadamente 100 mg o menos, aproximadamente 80 mg o menos, aproximadamente 40 mg o menos, o aproximadamente 30 mg o menos.

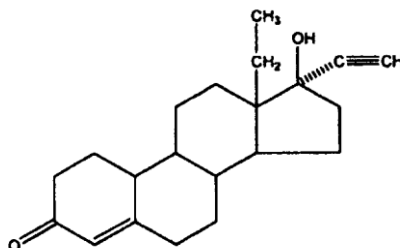
Las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención pueden comprender progestina equivalente a levonorgestrel en una concentración de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 10%, aproximadamente 0,05% a aproximadamente 7,5%, aproximadamente 0,05% a aproximadamente 3,0%, aproximadamente 0,05% a aproximadamente 2,0%, aproximadamente 0,07% o aproximadamente 1,7% en peso de las formas de dosificación.

En toda la presente descripción, todas las expresiones de porcentaje, relación, incorporación, y similares están “en peso” a menos que se indique de otra forma. Como se usa en la presente, “en peso” es sinónimo con el término “en masa”, e indica que una relación o porcentaje definido en la presente se hace de acuerdo con el peso antes que con el volumen, espesor, o alguna otra medida.

Como se usa en la presente, el término “aproximadamente”, cuando se usa en conjunto con un porcentaje u otra cantidad numérica, significa más o menos 10% de este porcentaje u otra cantidad numérica. Por ejemplo, el término “aproximadamente 80%”, podría abarcar 80% más o menos 8%.

Como se usa en la presente, "progestina" incluye hidratos, solvatos, profármacos, y sales, incluyendo, pero no limitado a, sales de adición de ácido tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, cítrico, tartárico, fosfórico, fumárico, málico, y succínico, sales de sodio y potasio de los mismos, y combinaciones de los mismos. Por consiguiente, como se usa en la presente, el término "levonorgestrel" contempla todas las formas.

- 5 El nombre químico de levonorgestrel es [18,19- Dinorpregn-4-en-20-in-3-ona-13-etil-17-hidroxi-(17 α)-(-)], un progestógeno sintético. Levonorgestrel tiene la siguiente estructura química:



- 10 En algunas realizaciones, el levonorgestrel usado en las formas de dosificación de la presente invención puede ser micronizado. Como se usa en la presente, "micronizado" significa que las partículas de la composición se han reducido a partículas que solamente son de unas cuantas micras o menos de diámetro. Por ejemplo, levonorgestrel micronizado significa que las partículas de levonorgestrel se han reducido de tamaño de modo que solamente son de unas cuantas micras o menos de diámetro.

- 15 En algunas realizaciones, las formas de dosificación orales de la presente invención contienen una dosis de progestina equivalente a aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2 mg de levonorgestrel. En algunas realizaciones, las formas de dosificación orales de la presente invención contienen una dosis de progestina equivalente a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,75 mg o aproximadamente 1,5 mg de levonorgestrel.

- 20 Los valores de dosificación dados anteriormente son para levonorgestrel, y si se emplea una progestina diferente, se puede hacer un ajuste en la cantidad con base en la potencia o actividad relativa. Las correlaciones de potencia entre las diversas progestinas son conocidas. Véase, por ejemplo, EP 0 253 607, la cual se incorpora en su totalidad para referencia. Por ejemplo, en un régimen contraceptivo, 0,050 mg de levonorgestrel es equivalente a aproximadamente 0,175 mg de acetato de noretindrona, aproximadamente 0,050 mg de desogestrel, aproximadamente 0,050 mg de 3-cetodesogestrel, aproximadamente 0,035 mg de gestodeno, o aproximadamente 0,100 mg de norgestrel. Se deberá entender que cuando se usa norgestrel en lugar de levonorgestrel, su concentración es dos veces aquella de levonorgestrel. Norgestrel (dl-norgestrel) es una mezcla racémica de isómeros ópticamente activos, mientras que levonorgestrel es uno de los isómeros ópticamente activos presentes en norgestrel.

- 30 Las concentraciones equivalentes de progestinas se pueden determinar usando métodos de ensayo ya sea *in vitro* o *in vivo*. Véase, por ejemplo, Kuhl, H., *Drugs* 51(2):188-215 (1996); Philibert, D., *et al.*, *Gynecol. Endocrinol.* 13:316-326 (1999); y Lundeen, S., *et al.*, *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 78:137-143 (2001), en donde las potencias relativas de varias progestinas se comparan usando ensayos de prueba tanto *in vitro* como *in vivo*. Véase también, por ejemplo, Dickey, R. P., "Contraceptive Therapy", *OBG Management Supplement* (Octubre 2000), pp. 2-6.

Por ejemplo, las equivalencias de progestina se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Tabla de Equivalencias de Progestina

Progestina	Dosis (mg)	Dosis Equivalente de Noretindrona* (mg)
Noretinodrel	9,85	9,85
	5,00	5,00
	2,50	2,50
	2,50	2,50
Noretindrona	10,00	10,00
	2,00	2,00
	1,00	1,00
	1,00	1,00
Noretindrona	1,00	1,00
acetato	1,00	1,00
	0,50	0,50
	0,40	0,40
Noretindrona	2,50	2,50
acetato	1,00	1,00
	0,60	0,60
	1,50	1,50
	1,00	1,00
Diacetato de etinodiol	1,00	1,00
Diacetato de etinodiol	1,00	1,00
	1,00	1,00
dl-Norgestrel	0,50	0,75
	0,30	0,45
Levonorgestrel	0,10	0,35
	0,15	0,52

*Equivalencias: 0,10 mg de dl-Norgestrel = aproximadamente 0,15 mg de Noretindrona

Las progestinas adecuadas para uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos naturales y sintéticos que tienen actividad progestacional, tal como, por ejemplo, progesterona, acetato de clormadinona, noretindrona, acetato de ciproterona, acetato de noretindrona, desogestrel, levonorgestrel, drospirona, trimegestona, norgestrel, norgestimato, norelgestromin, etonogestrel, gestodeno, y otros gestágenos naturales y/o sintéticos. Los profármacos de progestinas adecuadas también se pueden usar en un régimen de la presente invención.

La expresión “profármaco” denota un derivado de un fármaco de acción directa conocido, cuyo derivado tiene características de suministro y valor terapéutico mejorados cuando se compara con el fármaco y se transforma en el fármaco activo por un procedimiento enzimático o químico. El diacetato de etinodiol, que se convierte *in vivo* a noretindrona, es un ejemplo de un profármaco de progestina que se puede usar en la presente invención. Los ejemplos adicionales de profármacos de progestina incluyen, pero no se limitan a, norgestimato (que se convierte *in vivo* a norgestimato de 17-desacetilo, también conocido como norelgestromin), desogestrel (que se convierte *in vivo* en 3-ceto desogestrel, también conocido como etonogestrel), y acetato de noretindrona (que se convierte *in vivo* en noretindrona).

Las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención no requieren efervescencia para disgregarse en agua, sino en su lugar se basan en disgregantes iónicos para facilitar su disgregación en la cavidad bucal.

- En algunas realizaciones, los disgregantes iónicos son hidrófilos e insolubles en agua. Los disgregantes iónicos insolubles en agua hidrófilos adecuados para uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, polímeros reticulados de carboximetilcelulosa de sodio (por ejemplo, croscarmelosa de sodio, disponible como SOLUTAB®, Blanver Farmoquímica, Ltda., Cotia, Brasil; AC-DI-SOL®, FMC Corp., Philadelphia, PA; y VIVASOL®, J. Rettenmaier & Sohne GmbH + Co. KG Ltd., Rosenberg, Alemania); derivados de reticulados de almidón (por ejemplo, almidón glicolato de sodio, disponible como PRIMOJEL®, Campina Nederland Holding B.V., Zaltbommel, Antillas Holandesas; y EXPLOTAB®, Edward Mendell Co., Inc., Carmel, NY); copolímeros de ácido metacrílico y divinilbenceno (por ejemplo, resina polacrilix, disponible como AMBERLITE® IRP64, y polacrilina de potasio, disponible como AMBERLITE® IRP88, Rohn and Haas, Philadelphia, PA); copolímeros sulfonados de estireno y divinilbenceno (por ejemplo, poliestireno sulfonato de sodio, disponible como AMBERLITE® IRP69, y resina colestiramina, disponible como DUOLITE® AP143, Rohn and Haas, Philadelphia, PA); y combinaciones de los mismos.
- Se ha encontrado que usando un disgregante iónico insoluble en agua hidrófilo (por ejemplo, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, polacrilina de potasio) en la forma de dosificación de la presente invención, una progestina tiene una liberación de fármaco más rápida y más completa que usando un disgregante no iónico (por ejemplo, crospovidona), lo cual resulta en una liberación de fármaco más lenta e incompleta.
- El disgregante iónico está presente en las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención en una concentración de más de 8% a aproximadamente 60%, aproximadamente 9% a aproximadamente 60%, aproximadamente 9% a aproximadamente 50%, aproximadamente 9% a aproximadamente 40%, aproximadamente 9% a aproximadamente 35%, aproximadamente 9% a aproximadamente 30%, aproximadamente 9% a aproximadamente 25%, aproximadamente 15% a aproximadamente 50%, aproximadamente 15% a aproximadamente 40%, aproximadamente 15% a aproximadamente 35%, aproximadamente 15% a aproximadamente 30%, aproximadamente 20% a aproximadamente 50%, aproximadamente 20% a aproximadamente 45%, aproximadamente 20% a aproximadamente 40%, aproximadamente 20% a aproximadamente 35%, aproximadamente 20% a aproximadamente 30%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 27%, o aproximadamente 30% en peso de las formas de dosificación.
- Las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención adicionalmente comprenden un excipiente no iónico insoluble en agua hidrófilo. En algunas realizaciones, los excipientes no iónicos insolubles en agua hidrófilos incluyen un diluyente y/o aglutinante. En algunas realizaciones, un diluyente y/o aglutinante no iónico insoluble en agua hidrófilo puede facilitar al menos una de compresión y/o disgregación de las formas de dosificación de la presente invención. Sin querer limitarse a ninguna teoría particular, muchos excipientes experimentan compactación en compresión, lo cual frecuentemente puede disminuir el volumen libre que esta normalmente asociado con una mezcla, dando como resultado una composición comprimida que tiene una alta densidad y bajo volumen libre. La disminución del volumen libre y/o porosidad de una forma de dosificación comprimida típicamente disminuye la velocidad de disgregación, por ejemplo, en una cavidad bucal. Por consiguiente, la selección de un diluyente y/o aglutinante que retiene una alta porosidad y/o volumen libre en compresión puede ayudar a asegurar que las formas de dosificación de la presente invención son eficientemente penetradas por agua y se disgregan rápidamente en la administración. El volumen libre y/o porosidad pueden relacionarse con la densidad de un excipiente, y los aglutinantes y/o diluyentes adecuados para uso con la presente invención, por lo tanto, se pueden seleccionar con base en su densidad. En algunas realizaciones, los diluyentes y aglutinantes adecuados para uso con la presente invención pueden tener una densidad de aproximadamente 0,7 g/cm³ o menos, aproximadamente 0,6 g/cm³ o menos, o aproximadamente 0,5 g/cm³ o menos.
- Los diluyentes y aglutinantes adecuados para uso con la presente invención también incluyen excipientes que tienen una estructura fibrosa y/o porosa. En particular, los diluyentes y aglutinantes que son tanto fibrosos como porosos se pueden usar con la presente invención para añadir la integridad estructural de las formas de dosificación sólidas mientras dan a las formas de dosificación una estructura porosa.
- En algunas realizaciones, los diluyentes y aglutinantes no iónicos insolubles en agua hidrófilos adecuados para uso con la presente invención pueden ser higroscópicos. Esto puede ayudar a asegurar que el agua sea absorbida en las formas de dosificación para facilitar la disgregación. Los diluyentes y aglutinantes adecuados para uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, celulosas insolubles en agua y derivados de las mismas (por ejemplo, celulosa microcristalina y celulosa en polvo), celulosas dispersables en agua y derivados de las mismas (por ejemplo, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, y metilhidroxietilcelulosa), polímeros dispersables en agua (por ejemplo, homopolímeros de N-vinilpirrolidona y polietilenglicol), almidón, lactosa, sucrosa, glucosa, dextrosa, dióxido de silicio, excipientes inorgánicos, y combinaciones de los mismos.
- En algunas realizaciones, las formas de dosificación farmacéutica de la presente invención comprenden un diluyente y/o un aglutinante no iónico insoluble en agua, hidrófilo, en una concentración de aproximadamente 1% a

aproximadamente 20%, aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, aproximadamente 1% a aproximadamente 7%, aproximadamente 3% a aproximadamente 20%, aproximadamente 3% a aproximadamente 15%, aproximadamente 3% a aproximadamente 10%, aproximadamente 3% a aproximadamente 8%, aproximadamente 3% a aproximadamente 7%, aproximadamente 5% a aproximadamente 20%, aproximadamente 5% a aproximadamente 15%, aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, o aproximadamente 10% en peso de las formas de dosificación.

En algunas realizaciones, el aglutinante o diluyente no iónico insoluble en agua, hidrófilo, usado con la presente invención es celulosa microcristalina. La celulosa microcristalina es un excipiente insoluble en agua hidrófilo que posee capacidad de absorción, facilitando la penetración de agua en las formas de dosificación en contacto, y está comercialmente disponible en varios grados que varían de tamaño de partícula promedio desde aproximadamente 20 μm a aproximadamente 200 μm (por ejemplo, EMCOCEL®, Penwest Pharmaceuticals Co., Patterson, NJ; y AVICEL®, FMC Corp., Philadelphia, PA). La celulosa microcristalina adecuada para uso con la presente invención puede tener una densidad aparente de aproximadamente 0,28 g/cm³ a aproximadamente 0,34 g/cm³ y una densidad tras compactación de aproximadamente 0,35 g/cm³ a aproximadamente 0,48 g/cm³. En algunas realizaciones, las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención comprenden celulosa microcristalina en una concentración de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, aproximadamente 1% a aproximadamente 7%, aproximadamente 3% a aproximadamente 20%, aproximadamente 3% a aproximadamente 15%, aproximadamente 3% a aproximadamente 10%, aproximadamente 3% a aproximadamente 8%, aproximadamente 3% a aproximadamente 7%, aproximadamente 5% a aproximadamente 20%, aproximadamente 5% a aproximadamente 15%, aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, o aproximadamente 10% en peso de las formas de dosificación.

Se ha encontrado que altas cantidades de celulosa microcristalina en las formas de dosificación de la presente invención parecen disminuir la velocidad y extensión de liberación de progestina de las formas de dosificación en solución.

Las formas de dosificación de la presente invención también pueden comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Como se usa en la presente, “farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellos excipientes, compuestos, materiales, y/o composiciones que son, en el marco del buen criterio médico, adecuados para contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otras posibles complicaciones acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. En algunas realizaciones, el término “excipiente” se refiere a las sustancias útiles para combinación con levonorgestrel para proporcionar una forma de dosificación sólida adecuada para administrar a un sujeto en necesidad de la misma. Además, uno de experiencia en la técnica reconocerá que los excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden usar en la presente invención incluyendo los enumerados en *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5a Ed., The Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, Londres, UK, y Washington, DC (2006) y *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott Williams & Wilkins, 21a Ed. (2005), que se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables útiles incluyen aquellos que imparten buenas características de flujo y compresión a una composición seca que luego es comprimida. Los aditivos y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, portadores solubles en agua no poliméricos; disgregantes; aglutinantes; excipientes inorgánicos; lubricantes; deslizantes; edulcorantes; saborizantes; y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención comprenden un portador soluble en agua no polimérico. Como se usa en la presente, “soluble en agua” se refiere a un excipiente que tiene una solubilidad de al menos 1 parte en 10 partes de agua a 25°C (es decir, una solubilidad en agua de al menos 10% en peso). Como se usa en la presente, “no polimérico” se refiere a portadores moleculares y oligoméricos que tienen una estructura que comprende aproximadamente 10 unidades repetidas o menos (es decir, carbohidratos que comprenden 10 o menos residuos glicosídicos). En algunas realizaciones, un portador soluble en agua no polimérico tiene un peso molecular de aproximadamente 500 Daltons o menos. En algunas realizaciones, un portador soluble en agua no polimérico tiene un calor de solución de aproximadamente -200 J/g a aproximadamente 200 J/g. En algunas realizaciones, un portador soluble en agua no polimérico comprenden un azúcar no reductor (es decir, un azúcar que carece de un grupo hidroxilo glicosídico o un azúcar que es incapaz de reaccionar con un grupo funcional nitrógeno básico en una reacción tipo Maillard).

Los portadores solubles en agua no poliméricos adecuados para uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, arabinosa, dextrosa, eritritol, fructosa, galactosa, inositol, lactitol, maltitol, maltosa, manitol (por ejemplo, PARTECK® M-200, disponible de Merck KGaA, Darmstadt, República Federal Alemana, y PEARLITOLC®, SD-200, SD-300 y SD-400, disponible de Roquette America Inc., Keokuk, IA), sorbitol, sucrosa, tagatosa, trehalosa, xilitol (por ejemplo, XYLISORB® 300, disponible de Roquette America Inc., Keokuk, IA), y combinaciones de los mismos. Como se usa en la presente, “inositol” se refiere a cualquiera de los isómeros de inositol, incluyendo *mio*-inositol, la forma nutricionalmente activa principal de inositol.

Un portador soluble en agua no polimérico está presente en las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención en una concentración de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, aproximadamente 3% a aproximadamente 10%, aproximadamente 3% a aproximadamente 7%, aproximadamente 1% a aproximadamente 90%, aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, aproximadamente 30% a aproximadamente 60%, aproximadamente 40% a aproximadamente 60%, aproximadamente 20% a aproximadamente 50%, aproximadamente 30% a aproximadamente 50%, aproximadamente 40% a aproximadamente 50%, aproximadamente 42% o aproximadamente 46% en peso de las formas de dosificación.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación de la presente invención comprenden dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, CAB-O-SIL®, Cabot Corp., Boston, MA; y AEROSIL®, Degussa AG, Frankfurt, Alemania). El dióxido de silicio coloidal también es conocido como sílice coloidal, sílice humeante, ácido silícico anhidro ligero, anhídrido silícico, y dióxido de silicio humeante. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio coloidal está presente en las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención en una concentración de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 4%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%, aproximadamente 0,2% a aproximadamente 5%, aproximadamente 0,2% a aproximadamente 2%, aproximadamente 0,3% a aproximadamente 1,5, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,75%, aproximadamente 1%, aproximadamente 1,2%, aproximadamente 1,5%, o aproximadamente 2% en peso de las formas de dosificación.

El dióxido de silicio coloidal puede funcionar como un deslizante. Como se usa en la presente, un “deslizante” se refiere a un excipiente que puede mejorar las características de flujo de una composición en polvo. Los ejemplos no limitantes de deslizantes adecuados para uso con la presente invención incluyen varias formas de dióxido de silicio, talco, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un deslizante está presente en las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención en una concentración de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso de las formas de dosificación.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención adicionalmente comprenden un excipiente inorgánico. Los excipientes inorgánicos adecuados para uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, fosfato (por ejemplo, fosfato de calcio), sulfatos (por ejemplo, sulfato de calcio), carbonatos (por ejemplo, carbonato de calcio), silicatos (por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, metasilicato de aluminio y magnesio, silicato de aluminio, bentonita, gel de sílice), hidrotalcitas, hidróxidos de metal (por ejemplo, hidróxido de aluminio), óxidos de metal (por ejemplo, dióxido de titanio), y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un excipiente inorgánico puede facilitar la dispersión de las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención. Sin querer limitarse a ninguna teoría particular, los excipientes inorgánicos pueden facilitar la dispersión debido a que son higroscópicos y pueden, por si mismos, disgregarse también en partículas menores cuando se ponen en contacto con agua. Por consiguiente, cuando un excipiente inorgánico está presente en las formas de dosificación de la presente invención, se puede usar una concentración menor de un disgregante iónico insoluble en agua, hidrófilo. Por ejemplo, un excipiente inorgánico puede reemplazar el disgregante iónico insoluble en agua hidrófilo en las formas de dosificación de la presente invención en una manera uno a uno pasta aproximadamente 50% en peso del disgregante insoluble en agua, hidrófilo en las formas de dosificación. En algunas realizaciones, la concentración de un excipiente inorgánico en las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención se puede determinar por la concentración del disgregante iónico insoluble en agua, hidrófilo en las formas de dosificación. Por ejemplo, la relación del disgregante iónico insoluble en agua hidrófilo a excipiente inorgánico puede ser aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 50:1 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 20:1 a aproximadamente 4:1, o aproximadamente 10:1 a aproximadamente 5:1 en peso. En algunas realizaciones, un excipiente insoluble en agua adecuado para uso con la presente invención comprende una combinación de un disgregante y silicato de calcio (RXCIPIENTS® FM1000, J.M. Huber Corp., Edison, NJ). Varias formas de silicato de calcio para uso con la presente invención pueden incluir, por ejemplo, CaSiO_3 , Ca_2SiO_4 , y Ca_3SiO_5 .

En algunas realizaciones, las formas de dosificación de la presente invención se producen por compresión, y pueden ser formas de dosificación comprimidas. “Comprimido” se refiere a una mezcla o composición que se ha compactado bajo presión. Una composición comprimida tiene una densidad mayor que aquella de la composición previo a la compresión. La composición comprimida también puede tener una forma diferente que la composición previo a la compresión. Las formas de dosificación de la presente invención se pueden preparar por cualquier método de compresión conocido en la técnica.

En algunas realizaciones, la concentración de unos portadores solubles en agua no poliméricos, un disgregante iónico insoluble en agua hidrófilo, excipientes no iónicos insolubles en agua hidrófilos tal como un diluyente, y un aglutinante se puede seleccionar para optimizar la integridad física de las formas de dosificación de la presente invención. Sin querer limitarse a ninguna teoría particular, la durabilidad y solidez de las formas de dosificación comprimidas de la presente invención se pueden estimar usando el índice de compactación de los excipientes usados para preparar las formas de dosificación. Como se usa en la presente, “índice de compactación” se refiere a la fuerza en kilopondios (kp) requerida para fracturar una masa sólida preparada por compactación de 500 mg de energía bajo 1000 lbs (453,59 kg) de presión usando un troquel de 16/32” (1,27 cm) y punzones de cara plana. Para obtener formas de dosificación que tienen baja dureza, una mezcla usada para preparar las formas de dosificación puede tener un índice de compactación de al menos aproximadamente 5 kp/500 mg/1000 lbs (453,59 kg). Sin querer

limitarse a ninguna teoría particular, el índice de compactación se puede usar como un indicador de interacciones de partículas en una forma de dosificación sólida comprimida. Por ejemplo, la compresión de una mezcla seca normalmente tiene un efecto significativo en las interacciones de partículas internas dentro de la mezcla, y puede involucrar combinaciones de:

- 5 (i) contacto más estrecho entre partículas y la exclusión de aire;
- (ii) alineación y enclavamiento de partículas;
- (iii) el desarrollo de tensiones y fuerzas de cizallamiento que resultan en fractura y la generación de partículas menores;
- (iv) deformaciones elásticas y plásticas de partículas que pueden cambiar la forma de partícula, y
- 10 (v) enlace químico entre partículas adyacentes, especialmente durante almacenamiento a largo plazo.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación de la presente invención adicionalmente comprenden un excipiente que tiene un grupo funcional -CHCOOH seleccionado del grupo que consiste en: ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, sales de sodio y potasio de los mismos, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un excipiente que tiene un grupo funcional -CHCOOH está presente en las formas de dosificación de la presente invención en una concentración de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso de las formas de dosificación.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención adicionalmente comprenden un lubricante. Como se usa en la presente, un "lubricante" se refiere a un excipiente que puede prevenir la adhesión de una composición seca a una superficie (por ejemplo, una superficie de una cuba de reacción, un troquel y/o punzón de compresión). Un lubricante también puede reducir fricción de partículas internas dentro de un polvo sustancialmente homogéneo y ayudar en la eyección de una forma de dosificación comprimida de una cavidad de troquel después de la compresión. Los lubricantes adecuados para uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearato de sodio, ácido esteárico, estearato de aluminio, leucina, behenato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio (por ejemplo, PRUV®, Sohne GmbH & Co., Rosenberg, Alemania), aceite vegetal hidrogenado, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el lubricante es estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, un lubricante está presente en las formas de dosificación de la presente invención en una concentración de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 6%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 4%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2%, o menos de aproximadamente 2% en peso. En algunas realizaciones, el estearato de magnesio está presente en las formas de dosificación de la presente invención en una concentración de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%, aproximadamente 0,2% a aproximadamente 2%, aproximadamente 0,3% a aproximadamente 3%, aproximadamente 0,3% a aproximadamente 1,5%, aproximadamente 0,6%, aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,75%, aproximadamente 0,8%, aproximadamente 1%, o aproximadamente 1,5% en peso de las formas de dosificación. En algunas realizaciones, el estearil fumarato de sodio está presente en las formas de dosificación de la presente invención en una concentración de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, aproximadamente 0,2% a aproximadamente 5%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3%, aproximadamente 0,6%, aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,75%, aproximadamente 0,8%, aproximadamente 1%, aproximadamente 1,5%, o aproximadamente 2% en peso de las formas de dosificación.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención adicionalmente comprenden un edulcorante. Los edulcorantes adecuados para uso con la presente invención tienen un sabor dulce y son solubles en agua (por ejemplo, al menos 1 parte de edulcorante se puede disolver en aproximadamente 10 partes de agua). Los ejemplos no limitantes de edulcorantes naturales y artificiales adecuados para uso con la presente invención incluyen sacarina de sodio, acesulfamo de potasio, alitamo, aspartamo, ácido ciclámico y sus sales (por ejemplo, ciclamato de sodio), dihidrocalconas, eritritol, fructosa, glucosa, glicerrcinato, lactosa, maltodextrina, manitol, monelina, neotamo, paratinosa, rebulosa, sorbitol, esteviosido, sucralosa, sucrosa, taumatina, xilitol, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un edulcorante para uso con la presente invención se selecciona del grupo que consiste en sacarina, sucralosa, aspartamo, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención están sustancialmente libres de azúcar (es decir, "libre de azúcar"), "Libre de azúcar" también puede referirse a una forma de dosificación farmacéutica que está sustancialmente libre de complejos carbohidratos y/o polisacáridos que fácilmente se pueden convertir a azúcares en la cavidad oral. Una forma de dosificación farmacéutica libre de azúcar puede ofrecer valor calórico reducido, caries dental reducida y otros puntos higiénicos dentales, y puede ser preferible administrar a sujetos que buscan controlar la admisión de azúcar (es decir, sujetos diabéticos). Los edulcorantes libres de azúcar adecuados para uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, sacarina y sales de la misma (por ejemplo, sacarina de sodio), acesulfamo de potasio, alitamo, aspartamo, ácido ciclámico y sus sales (por ejemplo,

ciclamato de sodio), dihidrocalconas, glicerrinato, monelina, neotamo, sacarina, esteviosido, sucralosa, taumatina, alcoholes de azúcar (por ejemplo, manitol, xilitol, maltitol, isomalt, eritritol, lactitol y sorbitol) y combinaciones de los mismos.

5 En algunas realizaciones, el edulcorante está presente en las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención en una concentración de aproximadamente 0,0005% a aproximadamente 10%, aproximadamente 0,0005% a aproximadamente 10%, aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, o aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso de las formas de dosificación. En algunas realizaciones, las formas de dosificación farmacéuticas comprenden aspartamo en una concentración de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, aproximadamente 2% a aproximadamente 6%, aproximadamente 2% a aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, o aproximadamente 6% en peso de las formas de dosificación.

15 En algunas realizaciones, las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención adicionalmente comprenden un saborizante. Como se usa en la presente, un "saborizante" se refiere a un saborizante natural o artificial que se puede añadir a las formas de dosificación farmacéuticas para mejorar su sabor, o para enmascarar un sabor no agradable. Los saborizantes se pueden combinar, como se desee, para producir una mezcla de sabor particular la cual es compatible con una medicación particular. Los saborizantes adecuados para uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, frambuesa, fresa, cereza, almendra, frutas cítricas, vainilla, crema de vainilla, menta, hierbabuena, menta fresca, uva, coco, chocolate, mentol, regaliz, cajeta y combinaciones de los mismos. Los sabores de frutas cítricas adecuados para uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, naranja, mandarina, limón, lima, lima-limón, y combinaciones de los mismos. Un saborizante puede estar presente en las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención en una concentración de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 4%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2%, aproximadamente 0,65%, aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,75%, aproximadamente 0,8%, o aproximadamente 0,85% en peso de las formas de dosificación.

25 En algunas realizaciones, las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención adicionalmente comprenden un colorante. Un "colorante" se refiere a una sustancia que se puede añadir a las formas de dosificación farmacéuticas para mejorar o modificar su color o apariencia. Un colorante también se puede añadir a las formas de dosificación farmacéuticas como un código o identificador (es decir, para indicar el fabricante o dosificación). Cualquier tipo de colorante (es decir, "color natural" y/o "color artificial" tales como tintes F.D.&C.) conocido por ser "generalmente considerado como seguro" por la Administración de Alimentos y Fármacos de U.S. ("la FDA"), y por consiguiente generalmente usado en la marca de confitería, o de otra forma aprobado por la FDA para uso en preparaciones farmacéuticas, se puede usar con la presente invención.

35 Las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención tienen una dureza la cual las hace estables durante la preparación, envasado y almacenamiento. Como se usa en la presente, "dureza" se refiere al grado de fuerza requerida para romper, desmenuzarse o agrietarse las formas de dosificación farmacéuticas. La dureza se puede describir en unidades de kilogramos/mm² (kg/mm²), libras/in² (psi), pascuales (Pa), Newtons/m² (N/m²) kilopondios (kp), mohls o unidades arbitrarias. La dureza de las formas de dosificación farmacéuticas se puede medir, por ejemplo, usando un probador de dureza de tabletas.

45 En algunas realizaciones, las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención tienen una dureza "baja" (es decir, una dureza de aproximadamente 3 kp o menos). La dureza de tableta se puede medir usando, por ejemplo, un probador de dureza de tableta. Sin querer limitarse a ninguna teoría particular, tal dureza baja puede mejorar la penetración del agua en las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención y facilitar su dispersión. En algunas realizaciones, las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención tienen una dureza de aproximadamente 0,1 kp a aproximadamente 5 kp, aproximadamente 0,1 kp a aproximadamente 3 kp, aproximadamente 0,1 kp a aproximadamente 2 kp, aproximadamente 0,1 kp a aproximadamente 1 kp, aproximadamente 0,3 kp a aproximadamente 5 kp, aproximadamente 0,3 kp a aproximadamente 3 kp, aproximadamente 0,3 kp a aproximadamente 2 kp, aproximadamente 0,3 kp a aproximadamente 1 kp, aproximadamente 0,5 kp a aproximadamente 5 kp, aproximadamente 0,5 kp a aproximadamente 3 kp, aproximadamente 0,5 kp a aproximadamente 2 kp, aproximadamente 0,5 kp a aproximadamente 1 kp, aproximadamente 0,7 kp a aproximadamente 5 kp, aproximadamente 2 kp, o aproximadamente 1 kp.

55 Las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención experimentan disgregación sin el uso de agentes efervescentes. Los métodos adecuados para determinar el tiempo y velocidad de disgregación incluyen el uso de un probador de disgregación USP, un probador de disgregación automatizado (por ejemplo, disponible de Erweka America Corp., Annandale, NJ) o un analizador de textura (por ejemplo, disponible de Texture Technologies Corp., Scarsdale, NY), y usando métodos descritos en, por ejemplo, El-Arini, S. K. and Clas S.D., "Evaluation of disintegration testing of different fast dissolving tablets using the texture analyzer", *Pharm. Dev. Technol.* 7:361-371 (2002), la cual se incorpora en la presente para referencia en su totalidad. Otro método adecuado para determinar el tiempo de disgregación es colocar la formulación en un vaso de agua y medir el tiempo y velocidad de disgregación.

- En algunas realizaciones, las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención se disgregan sin efervescencia en agua en aproximadamente 60 segundos o menos, aproximadamente 45 segundos o menos, aproximadamente 30 segundos o menos, aproximadamente 20 segundos o menos, aproximadamente 15 segundos o menos, aproximadamente 10 segundos o menos, o aproximadamente 8 segundos o menos. En algunas
- 5 realizaciones, las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención se disgregan sin efervescencia en agua en aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 60 segundos, aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 45 segundos, aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 15 segundos, aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 10 segundos, o aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 8 segundos.
- 10 Las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención también tienen buena “sensación en la boca”. Como se usa en la presente, “sensación en la boca” se refiere a la presencia de o residuos en la cavidad bucal después que la forma de dosificación se ha disgregado. La sensación en la boca se refiere a la voluminosidad de la masa de tableta restantes después de la disgregación, y puede ser un parámetro importante para mantener el cumplimiento del paciente. Los métodos adecuados para medir la sensación en la boca para formas de dosificación
- 15 sólidas que se disgregan en la boca de la presente invención incluyen el uso de selección de ciego que comprende administrar formulaciones placebo a sujetos voluntarios, así como usar un analizador de textura. Usando un analizador de textura, la sensación en la boca se mide como la diferencia (Δ) entre el espesor (h) de una forma de dosificación y la distancia de penetración (d) del agua o líquido en la forma de dosificación. La sensación en la boca mejora cuando el valor Δ es minimizado.
- 20 Como se usa en la presente, “disolución” se refiere al procedimiento por el que la progestina equivalente a levonorgestrel entra en solución desde las formas de dosificación farmacéuticas. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95% en peso de la progestina equivalente a levonorgestrel contenida en las formas de dosificación de la presente invención se disuelve en un medio que contiene un tensioactivo con una velocidad de
- 25 paletas de 75 rpm en aproximadamente quince minutos o menos. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 75% a aproximadamente al menos aproximadamente 100% en peso de la progestina equivalente a levonorgestrel contenida en las formas de dosificación de la presente invención se disuelve en un medio que contiene un tensioactivo con una velocidad de paletas de 75 rpm en aproximadamente quince minutos o menos. En algunas realizaciones, más de aproximadamente 40% en peso de la progestina equivalente a levonorgestrel
- 30 contenida en las formas de dosificación de la presente invención se disuelve en un medio que contiene un tensioactivo con una velocidad de paletas de 75 rpm en aproximadamente siete minutos o menos. Un método adecuado para determinar la velocidad de disolución es de acuerdo con el método II de USP (FDA, 1997, Center for Drug Evaluation and Research, *Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*, Agosto 1997, la cual se incorpora en la presente para referencia en su totalidad).
- 35 En algunas realizaciones, al menos 75% en peso de la progestina equivalente a aproximadamente 0,75 mg de levonorgestrel se disuelve en solución en menos de aproximadamente 15 minutos cuando la forma de dosificación se coloca en un medio de 5 ppm de Tween 80 en 900 ml de agua de acuerdo con el método II de USP a 75 rpm. En algunas realizaciones, al menos 75% en peso de la progestina equivalente a aproximadamente 1,5 mg de levonorgestrel se disuelve en solución en menos de aproximadamente 15 minutos cuando la forma de dosificación
- 40 se coloca en un medio de 0,1% SDS en HCl 0,1 N de acuerdo con el método II de USP a 75 rpm.
- La concentración *in vivo* de progestina y sus metabolitos, así como los parámetros farmacocinéticos se puede determinar muestreando el plasma en sangre de un sujeto después de la administración de las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención. Las formas de dosificación sólidas que se disgregan en la boca no efervescentes de la presente invención tienen excelente biodisponibilidad. En algunas realizaciones, las formas
- 45 de dosificación farmacéuticas de la presente invención tienen una biodisponibilidad sustancialmente equivalente a las formas de dosificación oral tradicionales (por ejemplo, tabletas orales o soluciones orales) que contienen progestina en una dosis sustancialmente equivalente (es decir, las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención tienen un AUC_{inf} sustancialmente equivalente). Como se usa en la presente, “ AUC_{inf} ” se refiere al Area bajo la curva de tiempo de Concentración, en donde la concentración se extrapola a la línea base con base en la constante de velocidad para eliminación.
- 50

Procedimientos para Preparar Formas de Dosificación

- La presente invención también se dirige a un procedimiento para preparar una forma de dosificación farmacéutica sólida, que se disgrega en la boca, no efervescente, cuyo procedimiento comprende mezclar un disgregante iónico y una progestina equivalente a aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2 mg de levonorgestrel para formar una
- 55 mezcla inicial; añadir a la mezcla inicial un excipiente no iónico insoluble en agua hidrófilo para formar una mezcla final; y comprimir la mezcla final para producir la forma de dosificación farmacéutica; en donde el disgregante iónico está presente en una concentración de más de 8% a aproximadamente 60% en peso de la forma de dosificación y el excipiente no iónico insoluble en agua hidrófilo está presente en una concentración de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en peso de la forma de dosificación.
- 60 En una realización, las formas de dosificación se pueden preparar pasando un portador soluble en agua no

polimérico a través de un tamiz (usando un tamiz de mala #20) y mezclando en un mezclador de alto cizallamiento. Una progestina equivalente a levonorgestrel y al menos un disgregante iónico insoluble en agua hidrófilo (croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, y/o polacrilina de potasio) se pueden añadir, seguido por mezclado en un mezclador de alto cizallamiento. Un saborizante y un edulcorante, un aglutinante y un deslizante
 5 luego se pueden añadir, mezclar, tamizar (usando un tamiz de malla #20), y regresar al mezclador de alto cizallamiento para mezclado adicional. Un lubricante se puede combinar, tamizar (usando un tamiz de malla #30), y añadir a la mezcla, seguido por mezclado adicional en un mezclador de alto cizallamiento. La mezcla resultante se puede comprimir en tabletas que se disgregan en la boca. Los métodos de formulación y manufactura se han desarrollado específicos para unas formas de dosificación farmacéuticas que se disgregan en la boca de progestina
 10 o equivalente a levonorgestrel para facilitar la producción de alto volumen. Las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención se manufacturan usando procedimientos de mezclado seco seguido por compresión directa. Previo a la compresión, las composiciones secas de la presente invención son polvos lubricados fluyentes que tienen una cohesión que hace posible que las composiciones sean usadas con equipo automatizado.

Métodos de Tratamiento

15 La presente descripción se dirige a un método para tratar a una hembra en necesidad de contracepción de emergencia, cuyo método comprende: administrar post-coito a la hembra una primera forma de dosificación farmacéutica sólida que se disgrega en la boca; y administrar a la hembra dentro de aproximadamente 12 horas desde administración de la primera forma de dosificación una segunda forma de dosificación farmacéutica sólida que se disgrega en la boca, en donde cada una de las primera y segunda formas de dosificación comprende:

- 20 (a) una progestina equivalente a aproximadamente 0,75 mg de levonorgestrel;
- (b) un disgregante iónico; y
- (c) un excipiente no iónico insoluble en agua hidrófilo; en donde el disgregante iónico está presente en una concentración de más de 8% a aproximadamente 60% en peso de la forma de dosificación y el excipiente no iónico insoluble en agua hidrófilo está presente en una concentración de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en
 25 peso de la forma de dosificación.

La presente descripción se dirige a un método para tratar a una hembra en necesidad de contracepción de emergencia, cuyo método comprende administrar post-coito a la hembra una forma de dosificación farmacéutica sólida que se disgrega en la boca que comprende:

- (a) una progestina equivalente a aproximadamente 1,5 mg de levonorgestrel;
- 30 (b) un disgregante iónico; y
- (c) un excipiente no iónico insoluble en agua hidrófilo; en donde el disgregante iónico está presente en una concentración de más de 8% a aproximadamente 60% en peso de la forma de dosificación y el excipiente no iónico insoluble en agua hidrófilo está presente en una concentración de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en peso de la forma de dosificación.

35 Los términos “tratar” y “tratamiento” se refieren tanto a tratamiento terapéutico como profiláctico, mantenimiento, o medidas preventivas, en donde el objeto es prevenir una condición fisiológica no deseada, u obtener resultados clínicos benéficos o deseados. El tratamiento incluye producir una respuesta clínicamente significativa, sin niveles excesivos de efectos secundarios.

40 El término “contracepción de emergencia” se refiere a un método anticonceptivo que se puede usar después de la relación sexual. La contracepción de emergencia también es conocida como método anticonceptivo de emergencia, contracepción post-coital de emergencia y contracepción post-coital. Las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar inmediatamente después, o dentro de aproximadamente 12 horas, dentro de aproximadamente 24 horas, dentro de aproximadamente 36 horas, dentro de aproximadamente 48 horas, dentro de aproximadamente 60 horas o dentro de aproximadamente 72 horas desde la relación sexual. En algunas
 45 realizaciones, las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar dentro de aproximadamente 84 horas, dentro de aproximadamente 96 horas, dentro de aproximadamente 108 horas, dentro de aproximadamente 120 horas desde la relación sexual.

En algunas realizaciones, se puede administrar una primera forma de dosificación farmacéutica sólida que se disgrega en la boca con una progestina equivalente a aproximadamente 0,75 mg de levonorgestrel a una hembra en
 50 necesidad de contracepción de emergencia, y luego se puede administrar una segunda dosificación a la hembra, dentro de aproximadamente 96 horas post-coito (o después de la relación sexual o inseminación no deseada), dentro de aproximadamente 72 horas post-coito, dentro de aproximadamente 48 horas post-coito, o dentro de aproximadamente 24 horas post-coito. Por ejemplo, se administra la primera forma de dosificación farmacéutica sólida que se disgrega en la boca con una progestina equivalente a aproximadamente 0,75 mg de levonorgestrel a
 55 una hembra en necesidad de contracepción de emergencia, y se administra una segunda dosificación a la misma hembra dentro de aproximadamente 36 horas, dentro de aproximadamente 24 horas, o dentro de aproximadamente

12 horas después de la administración de la primera dosificación, y todas las dosificaciones se administran dentro de aproximadamente 96 horas post-coito, dentro de aproximadamente 72 horas post-coito, dentro de aproximadamente 48 horas post-coito, o dentro de aproximadamente 24 horas post-coito.

- 5 En algunas realizaciones, se puede administrar una primera forma de dosificación farmacéutica sólida que se disgrega en la boca con una progestina equivalente a aproximadamente 0,75 mg de levonorgestrel a una hembra inmediatamente post-coito y se puede administrar una segunda forma de dosificación farmacéutica sólida que se disgrega en la boca con una progestina equivalente a aproximadamente 0,75 mg de levonorgestrel dentro de aproximadamente 12 horas después de la administración de la primera forma de dosificación farmacéutica sólida que se disgrega en la boca. En algunas realizaciones, se puede administrar una primera forma de dosificación farmacéutica sólida que se disgrega en la boca con una progestina equivalente a aproximadamente 0,75 mg de levonorgestrel a una hembra dentro de aproximadamente 72 horas post-coito y se puede administrar una segunda forma de dosificación farmacéutica sólida que se disgrega en la boca con una progestina equivalente a aproximadamente 0,75 mg de levonorgestrel dentro de aproximadamente 12 horas después de la administración de la primera forma de dosificación farmacéutica sólida que se disgrega en la boca. En algunas realizaciones, se puede administrar una forma de dosificación farmacéutica sólida que se disgrega en la boca con una progestina equivalente a aproximadamente 1,5 mg de levonorgestrel a una hembra inmediatamente post-coito. En algunas realizaciones, se puede administrar una forma de dosificación farmacéutica sólida que se disgrega en la boca con una progestina equivalente a aproximadamente 1,5 mg de levonorgestrel a una hembra dentro de aproximadamente 72 horas post-coito.
- 10
- 15
- 20 Las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar solas o en conjunto con otras medicaciones y composiciones farmacéuticas. En algunas realizaciones, la presente invención se dirige a un método para tratar a una hembra en necesidad de contracepción de emergencia con formas de dosificación farmacéuticas de progestina equivalente a levonorgestrel de la presente invención.
- 25 Como se usa en la presente, "administración a" se refiere a colocar una forma de dosificación farmacéutica de la presente invención en contacto físico con la cavidad bucal (es decir, la lengua, la mucosa bucal, la mucosa sublingual, etc.) de un sujeto en necesidad de la misma.

Los siguientes ejemplos de condiciones de procesamiento y parámetros se dan para el propósito de ilustrar la presente invención y no se interpretarán como limitaciones del alcance de la invención.

Ejemplos

- 30 A lo largo de los ejemplos, las formulaciones 5, 6, 8, y 16 a 18 son según la invención mientras que las otras formulaciones son formulaciones de referencia

Ejemplo 1

- 35 Se prepararon formas de dosificación farmacéuticas sólidas que se disgregan en la boca no efervescentes de la presente invención que contienen levonorgestrel mediante el procedimiento resumido en la **FIG.1** usando los ingredientes enumerados en la Tabla 2.

- 40 Las formas de dosificación se prepararon pasando un portador soluble en agua no polimérico (manitol y xilitol) a través de un tamiz (usando un tamiz de mano de malla #20) en un mezclador de alto cizallamiento y mezclando a baja velocidad con el cortador encendido. Levonorgestrel y al menos un disgregante iónico insoluble en agua hidrófilo (croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio y/o polacrilina de potasio) se adicionaron, seguido por
- 45 mezclado a baja velocidad con el cortador apagado. El contenedor de fármaco se enjuagó con el disgregante iónico insoluble en agua hidrófilo. Un saborizante (sabor fresa) y un edulcorante (aspartamo), un aglutinante (celulosa microcristalina) y un deslizante (dióxido de silicio coloidal) luego se añadieron, mezclaron, tamizaron (usando un tamiz #20), y se regresaron al mezclador de alto cizallamiento para mezclado adicional. Un lubricante (estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio) se combinaron, tamizaron (usando un tamiz #30), y se añadieron a la mezcla, seguido por mezclado adicional en un mezclador de alto cizallamiento a baja velocidad con el cortador apagado. La mezcla resultante se comprimió en tabletas usando una herramienta de borde biselado de cara plana de 9/32" (0,714 cm) para preparar las formas de dosificación.

Tabla 2. Ingredientes y sus cantidades usadas para preparar formas de dosificación farmacéuticas sólidas que se disgregan en la boca, no efervescentes de la presente invención.

#	Ingredientes	Formulación	Formulación	Formulación	Formulación
		4	5	6	7
		Mg/dosis			
1	Levonorgestrel, USP (Micronizado)	0,75	0,75	0,75	0,75
2	Manitol, USP (<i>ParTeck®</i> <i>M200</i>)	42	42	27	21,5
3	Xilitol, NF (Xylisorb 300)	6,1	6,1	6,1	6,1
4	Polacrilina de Potasio, NF (Amberlite IRP 88)	15	10,5	10	10
5	Croscarmelosa de sodio, NF	----	10	----	----
6	Almidón Glicolato de Sodio, NF (Primojel)	----	----	20	----
7	Celulosa Microcristalina NF (Avicel PH-101)	10,5	5	10,5	36
8	Sabor Fresa (SN302419)	0,7	0,7	0,7	0,7
9	Aspartamo en Polvo, USP (Nutrasweet Powder)	2,9	2,9	2,9	2,9
10	Estearil Fumarato de Sodio, NF	0,8	0,7	0,7	0,7
11	Dióxido de Silicio Coloidal NF (<i>Cab-O-Sil</i>)	1,1	1,1	1,1	1,1
12	Estearato de magnesio, NF	0,25	0,25	0,25	0,25
	Peso de Tableta Total	80	80	80	80

5 Los perfiles de disolución de las Formulaciones 4-7 (sin crospovidona) se tomaron en un medio de 5 ppm de Tween 80 en 900 ml de agua con una velocidad de paletas de 75 rpm. Los perfiles de disolución de las Formulaciones 4-7 cuando se compararon con Postinor (POSTINOR®-2, Schering) se enumeran en la Tabla 3 y en **FIG. 2**.

Tabla 3. Perfil de Disolución para las Formulaciones 4-7 y Postinor.

Tiempo (min)	Formulación 4	Formulación 5	Formulación 6	Formulación 7	Postinor
0	0	0	0	0	0
5	79	85	70	70	63
10	81	87	78	76	75
15	83	88	82	80	87
30	86	91	87	85	93
45	88	93	90	88	97
60	90	95	92	90	99
90	92	96	94	92	100
120	93	97	94	93	101

La dureza se midió para las Formulaciones 4-7. Además, los tiempos de disgregación se midieron por el probador de disgregación USP. La dureza y tiempos de disgregación de las Formulaciones 4-7 se enumeran en la tabla 4.

5 Tabla 4. Tiempos de Disgregación de las Formulaciones 4-7 por el Probador de Disgregación USP.

USP-Probador	Formulación 4	Formulación 5	Formulación 6	Formulación 7
Dureza (kp)	TD (seg)			
0,5	7	7	5	4
1	8	7	9	4
1,5	8	----	11	4
2	11	----	19	4

Ejemplo Comparativo 1

10 Se prepararon formas de dosificación farmacéuticas sólidas que se disgregan en la boca no efervescentes de la presente invención que contienen levonorgestrel y un disgregante no iónico insoluble en agua (crospovidona) por el procedimiento resumido en la **FIG. 1** usando los ingredientes enumerados en la tabla 5.

15 Las formas de dosificación se prepararon pasando un portador soluble en agua no polimérico (manitol y xilitol) a través de un tamiz (usando un tamiz de mano de malla #20) en un mezclador de alto cizallamiento y mezclando a baja velocidad con el cortador encendido. Levonorgestrel y al menos un disgregante no iónico insoluble en agua hidrófilo (crospovidona) se adicionaron, seguido por mezclado a baja velocidad con el cortador apagado. El
 20 contenedor de fármaco se enjuagó con el disgregante no iónico insoluble en agua hidrófilo. Un saborizante (sabor fresa) y un edulcorante (aspartamo), un aglutinante (celulosa microcristalina) un deslizante (dióxido de silicio coloidal) luego se añadieron, mezclaron, tamizaron (usando un tamiz #20), y se regresaron al mezclador de alto cizallamiento para mezclado adicional. Un lubricante (estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio) se combinaron, tamizaron (usando un tamiz #30), y se añadieron a la mezcla, seguido por mezclado adicional en un mezclador de alto cizallamiento a baja velocidad con el cortador apagado. La mezcla resultante se comprimió en tabletas usando una herramienta de borde biselado de cara plana de 9/32" (0,714 cm) para preparar las formas de dosificación.

Tabla 5. Ingredientes y sus cantidades usadas para preparar la formulación de formas de dosificación farmacéuticas sólidas que se disgregan en la boca, no efervescentes con el disgregante no iónico crospovidona.

		Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3
#	Ingredientes	Mg/dosis		
1	Levonorgestrel, USP (Micronizado)	0,75	0,75	0,75
2	Manitol, USP (<i>ParTeck® M200</i>)	41,95	41,95	42
3	Xilitol, NF (Xylisorb 300)	6,1	6,1	6,1
4	Crospovidona, NF (Polyplasdone XL)	21,5	22,2	21,9
5	Celulosa Microcristalina NF (Avicel PH-101)	3,6	3,6	3,6
6	Sabor Fresa (SN302419)	0,7	0,7	0,7
7	Aspartamo en Polvo, USP (Nutrasweet Powder)	2,9	2,9	2,9
8	Estearil Fumarato de Sodio, NF	0,7	0,7	0,7
9	Dióxido de Silicio Coloidal NF (<i>Cab-O-Sil</i>)	1,1	1,1	1,1
10	Estearato de magnesio, NF	0,7	---	0,25
11	Peso Total de Tableta	80	80	80

5 Los perfiles de disolución de la Formulación 3 (levonorgestrel y crospovidona) y Formulación 4 (levonorgestrel y polacrilina de potasio) y 5 (levonorgestrel y croscarmelosa de sodio/polacrilina de potasio) se tomaron en un medio de 5 ppm de Tween 80 en 900 ml de agua con una velocidad de paletas de 75 rpm. Los perfiles de disolución de las Formulaciones 3-5 cuando se compararon con Postinor (POSTINOR®-2, Schering) se enumeran en la Tabla 6 y en FIG. 3.

Tabla 6. Formulación 3 contra Formulación 4 o Formulación 5: el efecto del disgregante no iónico crospovidona, NF en velocidad de disolución cuando se compara con los disgregantes iónicos, Polacrilina de potasio y croscarmelosa de sodio.

	Formulación 3	Formulación 4	Formulación 5	Postinor
Tiempo (min)	% Liberado			
0	0	0	0	0
5	28	79	85	63
10	36	81	87	75
15	40	83	88	87
30	55	86	91	93
45	61	88	93	97
60	66	90	95	99
90	76	92	96	100
120	82	93	97	101

5 Ejemplo 2

Se prepararon formas de dosificación farmacéuticas sólidas que se disgregan en la boca no efervescentes de la presente invención que contienen levonorgestrel mediante el procedimiento resumido en la **FIG.1** usando los ingredientes enumerados en la Tabla 7.

- 10 Las formas de dosificación se prepararon pasando un portador soluble en agua no polimérico (manitol y xilitol) a través de un tamiz (usando un tamiz de mano de malla #20) en un mezclador de alto cizallamiento y mezclando a baja velocidad con el cortador encendido. Levonorgestrel y al menos un disgregante iónico insoluble en agua hidrófilo (croscarmelosa de sodio y polacrilina de potasio) se adicionaron, seguido por mezclado a baja velocidad con el cortador apagado. El contenedor de fármaco se enjuagó con el disgregante iónico insoluble en agua hidrófilo. Un
- 15 saborizante (sabor fresa) y un edulcorante (aspartamo), un aglutinante (celulosa microcristalina) y un deslizante (dióxido de silicio coloidal) luego se añadieron, mezclaron, tamizaron (usando un tamiz #20), y se regresaron al mezclador de alto cizallamiento para mezclado adicional. Un lubricante (estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio) se combinaron, tamizaron (usando un tamiz #30), y se añadieron a la mezcla, seguido por mezclado adicional en un mezclador de alto cizallamiento a baja velocidad con el cortador apagado. La mezcla resultante se
- 20 comprimió en tabletas usando una herramienta de borde biselado de cara plana de 9/32" (0,714 cm) para preparar las formas de dosificación.

Tabla 7. Ingredientes y sus cantidades usadas para preparar formas de dosificación farmacéuticas sólidas que se disgregan en la boca, no efervescentes de la presente invención.

#	Composición	Formulación 5	Formulación 8
1	Levonorgestrel, USP (Micronizado)	0,75	0,75
2	Manitol, USP (<i>ParTeck® M200</i>)	42	30,5
3	Xilitol, NF (<i>Xylisorb 300</i>)	6,1	6,1
4	Polacrilina de Potasio, NF (<i>Amberlite IRP 88</i>)	10,5	7
5	Croscarmelosa de sodio, NF	10	20
6	Celulosa Microcristalina NF (<i>Avicel PH-101</i>)	5	10
7	Sabor Fresa (SN302419)	0,7	0,7
8	Aspartamo en Polvo, USP (<i>Nutrasweet Powder</i>)	2,9	2,9
9	Estearil Fumarato de Sodio, NF	0,7	0,7
10	Dióxido de Silicio Coloidal NF (<i>Cab-O-Sil</i>)	1,1	1,1
11	Estearato de magnesio, NF	0,25	0,25
	Peso de Tableta Total	80	80

5 Los perfiles de disolución de la Formulación 5 y Formulación 8 se tomaron en un medio de 5 ppm de Tween 80 en 900 ml de agua con una velocidad de paletas de 75 rpm. Los perfiles de disolución de las Formulaciones 5 y 8 cuando se compararon con Postinor (*POSTINOR®-2*, Schering) se enumeran en la Tabla 8 y en **FIG. 4**.

Tabla 8. Perfil de Disolución para la Formulación 5, Formulación 8 y Postinor.

Tiempo (min)	Formulación 5	Formulación 8	Postinor
0	0	0	0
5	85	80	63
10	87	83	75
15	88	85	87
30	91	88	93
45	93	90	97
60	95	92	99
90	96	94	100
120	97	95	101

10 La dureza se midió para las Formulaciones 5 y 8. Además, los tiempos de disgregación se midieron por el probador de disgregación USP. La dureza y tiempos de disgregación de las Formulaciones 5 y 8 se enumeran en la tabla 9.

Tabla 9. Tiempos de Disgregación de las Formulaciones 5 y 8 por el Probador de Disgregación USP.

USP-Probador	Formulación 5	Formulación 8
Dureza (kp)	TD	(seg)
0,5	7	10
1,0	7	11
1,5		12
2,0		16

Ejemplo 3

5 Se prepararon formas de dosificación farmacéuticas sólidas que se disgregan en la boca no efervescentes de la presente invención que contienen levonorgestrel y un disgregante no iónico insoluble en agua (crospovidona) mediante el procedimiento resumido en la **FIG. 1** usando los ingredientes enumerados en la Tabla 10.

10 Las formas de dosificación se prepararon pasando un portador soluble en agua no polimérico (manitol y xilitol) a través de un tamiz (usando un tamiz de mano de malla #20) en un mezclador de alto cizallamiento y mezclando a baja velocidad con el cortador encendido. Levonorgestrel y al menos un disgregante iónico insoluble en agua

15 hidrófilo (crospovidona) se adicionaron, seguido por mezclado a baja velocidad con el cortador apagado. El contenedor de fármaco se enjuagó con el disgregante iónico insoluble en agua hidrófilo. Un saborizante (sabor fresa) y un edulcorante (aspartamo), un aglutinante (celulosa microcristalina) y un deslizante (dióxido de silicio coloidal) luego se añadieron, mezclaron, tamizaron (usando un tamiz #20), y se regresaron al mezclador de alto cizallamiento para mezclado adicional. Un lubricante (estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio) se combinaron, tamizaron (usando un tamiz #30), y se añadieron a la mezcla, seguido por mezclado adicional en un mezclador de alto cizallamiento a baja velocidad con el cortador apagado. La mezcla resultante se comprimió en tabletas usando una herramienta de borde biselado de cara plana de 9/32" (0,714 cm) para preparar las formas de dosificación.

Tabla 10. Ingredientes y sus cantidades usadas para preparar formas de dosificación farmacéuticas sólidas que se disgregan en la boca, no efervescentes con levonorgestrel y el disgregante no iónico insoluble en agua crospovidona.

		Formulación	Formulación	Formulación
		1	9	10
#	Ingredientes	Mg/dosis		
1	Levonorgestrel, USP (Micronizado)	0,75	0,75	0,75
2	Manitol, USP (ParTeck® M200)	41,95	31,95	31,95
3	Xilitol, NF (Xylisorb 300)	6,1	6,1	6,1
4	Polacrilina de Potasio, NF (Amberlite IRP 88)	---	10	---
5	Sacarina de sodio, USP	---	---	10
6	Crospovidona, NF (Polyplasdone XL)	21,5	21,5	21,5
7	Celulosa Microcristalina NF (Avicel PH-101)	3,6	3,6	3,6
8	Sabor Fresa (SN302419)	0,7	0,7	0,7
9	Aspartamo en Polvo, USP (Nutrasweet Powder)	2,9	2,9	2,9
10	Estearil Fumarato de Sodio, NF	0,7	0,7	0,7
11	Dióxido de Silicio Coloidal NF (Cab-O-Sil)	1,1	1,1	1,1
12	Estearato de magnesio, NF	0,7	0,7	0,7
	Peso de Tableta Total	80	80	80

- 5 Los perfiles de disolución de la Formulación 1 (crospovidona), Formulación 9 (crospovidona y polacrilina de potasio) y Formulación 10 (crospovidona y sacarina de sodio) se tomaron en un medio de 5 ppm de Tween 80 en 900 ml de agua con una velocidad de paletas de 75 rpm. Los perfiles de disolución de las Formulaciones 1, 9 y 10 cuando se compararon con Postinor (*POSTINOR®-2*, Schering) se enumeran en la Tabla 11 y en **FIG. 5**.

Tabla 11. Perfiles de Disolución que comparan la Formulación 1, Formulación 9, Formulación 10 y Postinor.

Tiempo (min)	Formulación 1	Formulación 9	Formulación 10	Postinor
0	0	0	0	0
5	NA	17	56	63
10	NA	19	61	75
15	42	26	64	87
30	45	28	68	93
45	55	32	74	97
60	61	36	77	99
90	68	47	79	100
120	74	51	83	101

10

La dureza se midió para las Formulaciones 9 y 10. Además, los tiempos de disgregación se midieron colocando la formulación en un vaso de agua y midiendo el tiempo de disgregación de la formulación. La dureza y tiempos de disgregación de las Formulaciones 9 y 10 se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Comparación de tiempos de disgregación para las Formulaciones 9 y 10 en un vaso de agua.

Vaso	Formulación 9	Formulación 10
Dureza (kp)	TD	(seg)
0,5	16	14
1,0	18	17
1,5	21	21
2,0	22	22

Ejemplo 4

Se prepararon formas de dosificación farmacéuticas sólidas que se disgregan en la boca no efervescentes de la presente invención que contienen levonorgestrel mediante el procedimiento resumido en la **FIG. 1** usando los ingredientes enumerados en la Tabla 13.

Las formas de dosificación se prepararon pasando un portador soluble en agua no polimérico (manitol y xilitol) a través de un tamiz (usando un tamiz de mano de malla #20) en un mezclador de alto cizallamiento y mezclando a baja velocidad con el cortador encendido. Levonorgestrel y al menos un disgregante iónico insoluble en agua hidrófilo (croscarmelosa de sodio o almidón glicolato de sodio) se adicionaron, seguido por mezclado a baja velocidad con el cortador apagado. El contenedor de fármaco se enjuagó con el disgregante iónico insoluble en agua hidrófilo. Un saborizante (sabor fresa) y un edulcorante (aspartamo), un aglutinante (celulosa microcristalina) y un deslizante (dióxido de silicio coloidal) luego se añadieron, mezclaron, tamizaron (usando un tamiz #20), y se regresaron al mezclador de alto cizallamiento para mezclado adicional. Un lubricante (estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio) se combinaron, tamizaron (usando un tamiz #30), y se añadieron a la mezcla, seguido por mezclado adicional en un mezclador de alto cizallamiento a baja velocidad con el cortador apagado. La mezcla resultante se comprimió en tabletas usando una herramienta de borde biselado de cara plana de 9/32" (0,714 cm) para preparar las formas de dosificación.

Tabla 13. Ingredientes y sus cantidades usadas para preparar formas de dosificación farmacéuticas sólidas que se disgregan en la boca, no efervescentes de la presente invención.

#	Composición	Formulación 11	Formulación 12
1	Levonorgestrel, USP (Micronizado)	0,75	0,75
2	Manitol, USP (<i>ParTeck® M200</i>)	37,5	37
3	Xilitol, NF (<i>Xylisorb 300</i>)	6,1	6,1
4	Croscarmelosa de Sodio, NF	20	---
5	Almidón Glicolato de Sodio, NF (<i>Primojel</i>)	---	20
6	Celulosa Microcristalina NF (<i>Avicel PH-101</i>)	10	10,5
7	Sabor Fresa (<i>SN302419</i>)	0,7	0,7
8	Aspartamo en Polvo, USP (<i>Nutrasweet Powder</i>)	2,9	2,9
9	Estearil Fumarato de Sodio, NF	0,7	0,7
10	Dióxido de Silicio Coloidal NF (<i>Cab-O-Sil</i>)	1,1	1,1
11	Estearato de magnesio, NF	0,25	0,25
	Peso de Tableta Total	80	80

Los perfiles de disolución de la Formulación 8 levonorgestrel/croscarmelosa de sodio/polacrilina de potasio) y Formulación 11 (levonorgestrel/croscarmelosa de sodio) se tomaron en un medio de 5 ppm de Tween 80 en 900 ml de agua con una velocidad de paletas de 75 rpm. Los perfiles de disolución de las Formulaciones 8 y 11 cuando se compararon con Postinor (POSTINOR®-2, Schering) se enumeran en la Tabla 14 y en **FIG. 6**.

Tabla 14. Comparación de perfiles de disolución entre la Formulaci3n 8, Formulaci3n 11 y Postinor.

Tiempo (min)	Formulaci3n 8	Formulaci3n 11	Postinor
0	0	0	0
5	80	77	63
10	83	86	75
15	85	90	87
30	88	95	93
45	90	98	97
60	92	99	99
90	94	100	100
120	95	100	101

Los perfiles de disoluci3n de la Formulaci3n 6 levonorgestrel/almid3n glicolato de sodio /polacrilina de potasio) y Formulaci3n 12 (levonorgestrel/almid3n glicolato de sodio) se tomaron en un medio de 5 ppm de Tween 80 en 900 ml de agua con una velocidad de paletas de 75 rpm. Los perfiles de disoluci3n de las Formulaciones 6 y 12 cuando se compararon con Postinor (POSTINOR®-2, Schering) se enumeran en la Tabla 15 y en **FIG. 7**.

Tabla 15. Comparaci3n de perfiles de disoluci3n entre la Formulaci3n 6, Formulaci3n 12 y Postinor.

Tiempo (min)	Formulaci3n 6	Formulaci3n 12	Postinor
0	0	0	0
5	70	60	63
10	78	68	75
15	82	72	87
30	87	80	93
45	90	84	97
60	92	86	99
90	94	90	100
120	94	92	101

Ejemplo 5

Se prepararon formas de dosificaci3n farmac3uticas s3lidas que se disgregan en la boca no efervescentes de la presente invenci3n que contienen levonorgestrel mediante el procedimiento resumido en la **FIG. 1** usando los ingredientes enumerados en la Tabla 16.

Las formas de dosificaci3n se prepararon pasando un portador soluble en agua no polim3rico (manitol y xilitol) a trav3s de un tamiz (usando un tamiz de mano de malla #20) en un mezclador de alto cizallamiento y mezclando a baja velocidad con el cortador encendido. Levonorgestrel y al menos un disgregante i3nico insoluble en agua hidr3filo (croscarmelosa de sodio y/o polacrilina de potasio) se adicionaron, seguido por mezclado a baja velocidad con el cortador apagado. El contenedor de f3rmaco se enjug3 con el disgregante i3nico insoluble en agua hidr3filo. Un saborizante (sabor fresa) y un edulcorante (aspartamo), un aglutinante (celulosa microcristalina) y un deslizante (di3xido de silicio coloidal) luego se a~adieron, mezclaron, tamizaron (usando un tamiz #20), y se regresaron al mezclador de alto cizallamiento para mezclado adicional. Un lubricante (estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio) se combinaron, tamizaron (usando un tamiz #30), y se a~adieron a la mezcla, seguido por mezclado adicional en un mezclador de alto cizallamiento a baja velocidad con el cortador apagado. La mezcla resultante se comprimí3 en tabletas usando una herramienta de borde biselado de cara plana de 9/32" (0,714 cm) para preparar las formas de dosificaci3n.

Tabla 16. Ingredientes y sus cantidades usadas para preparar formas de dosificación farmacéuticas sólidas que se disgregan en la boca, no efervescentes de la presente invención.

#	Composición	Formulación 5	Formulación 8	Formulación 11
1	Levonorgestrel, USP (Micronizado)	0,75	0,75	0,75
2	Manitol, USP (<i>ParTeck® M200</i>)	42	30,5	37,5
3	Xilitol, NF (<i>Xylisorb 300</i>)	6,1	6,1	6,1
4	Polacrilina de Potasio, NF (<i>Amberlite IRP 88</i>)	10,5	7	---
5	Croscarmelosa de Sodio, NF	10	20	20
6	Celulosa Microcristalina NF (<i>Avicel PH-101</i>)	5	10	10
7	Sabor Fresa (<i>SN302419</i>)	0,7	0,7	0,7
8	Aspartamo en Polvo, USP (<i>Nutrasweet Powder</i>)	2,9	2,9	2,9
9	Estearil Fumarato de Sodio, NF	0,7	0,7	0,7
10	Dióxido de Silicio Coloidal NF (<i>Cab-O-Sil</i>)	1,1	1,1	1,1
11	Estearato de magnesio, NF	0,25	0,25	0,25
	Peso de Tableta Total	80	80	80

Los perfiles de disolución de la Formulación 5 (levonorgestrel/croscarmelosa de sodio/polacrilina de potasio), Formulación 8 (levonorgestrel/croscarmelosa de sodio/polacrilina de potasio), y Formulación 11 (levonorgestrel/croscarmelosa de sodio) se tomaron en un medio de 5 ppm de Tween 80 en 900 ml de agua con una velocidad de paletas de 75 rpm. Los perfiles de disolución de las Formulaciones 5, 8 y 11 cuando se compararon con Postinor (POSTINOR®-2, Schering) se enumeran en la Tabla 17 y en **FIG. 8**.

Tabla 17. Perfiles de disolución de las Formulaciones 5, 8, 11 y Postinor.

Tiempo (min)	Formulación 5	Formulación 8	Formulación 11	Postinor
0	0	0	0	0
5	85	80	77	63
10	87	83	86	75
15	88	85	90	87
30	91	88	95	93
45	93	90	98	97
60	95	92	99	99
90	96	94	100	100
120	97	95	100	101

Ejemplo 6

Se prepararon formas de dosificación farmacéuticas sólidas que se disgregan en la boca no efervescentes de la presente invención que contienen levonorgestrel mediante el procedimiento resumido en la **FIG. 1** usando los ingredientes enumerados en la Tabla 18.

Las formas de dosificación se prepararon pasando un portador soluble en agua no polimérico (manitol y xilitol) a través de un tamiz (usando un tamiz de mano de malla #20) en un mezclador de alto cizallamiento y mezclando a baja velocidad con el cortador encendido.

- 5 Para la formulación 7, Levonorgestrel y al menos un disgregante iónico insoluble en agua hidrófilo (polacrilina de potasio) se adicionaron, seguido por mezclado a baja velocidad con el cortador apagado. El contenedor de fármaco se enjuagó con el disgregante iónico insoluble en agua hidrófilo. Para la formulación 14, no se agregó disgregante iónico insoluble en agua hidrófilo ni se enjuagó el contenedor de fármaco con un disgregante iónico insoluble en agua hidrófilo. Un saborizante (sabor fresa) y un edulcorante (aspartamo), un aglutinante (celulosa microcristalina) y un deslizante (dióxido de silicio coloidal) luego se añadieron, mezclaron, tamizaron (usando un tamiz #20), y se
- 10 regresaron al mezclador de alto cizallamiento para mezclado adicional. Un lubricante (estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio) se combinaron, tamizaron (usando un tamiz #30), y se añadieron a la mezcla, seguido por mezclado adicional en un mezclador de alto cizallamiento a baja velocidad con el cortador apagado. La mezcla resultante se comprimió en tabletas usando una herramienta de borde biselado de cara plana de 9/32" (0,714 cm) para preparar las formas de dosificación.
- 15 Tabla 18. Ingredientes y sus cantidades usadas para preparar formas de dosificación farmacéuticas sólidas que se disgregan en la boca, no efervescentes de la presente invención.

	Formulación 7	Formulación 14
Ingredientes	Mg/dosis	
Levonorgestrel, USP (Micronizado)	0,75	0,75
Manitol, USP (<i>ParTeck® M200</i>)	21,5	28,2
Xilitol, NF (<i>Xylisorb 300</i>)	6,1	6,1
Polacrilina de Potasio, NF (<i>Amberlite IRP 88</i>)	10	---
Celulosa Microcristalina NF (<i>Avicel PH-101</i>)	36	40
Sabor Fresa (<i>SN302419</i>)	0,7	0,7
Aspartamo en Polvo, USP (<i>Nutrasweet Powder</i>)	2,9	2,9
Estearil Fumarato de Sodio, NF	0,7	---
Dióxido de Silicio Coloidal NF (<i>Cab-O-Sil</i>)	1,1	1,1
Estearato de magnesio, NF	0,25	0,25
Peso de Tableta Total	80	80

- Los perfiles de disolución de la Formulación 7 y Formulación 14 se tomaron en un medio de 5 ppm de Tween 80 en 900 ml de agua con una velocidad de paletas de 75 rpm. Los perfiles de disolución de las Formulaciones 7 y 14 cuando se compararon con Postinor (*POSTINOR®-2*, Schering) se enumeran en la Tabla 19 y en **FIG. 9**.
- 20

Tabla 19. Perfiles de disolución de las Formulaciones 7, Formulación 14 y Postinor.

Tiempo (min)	Formulación 7	Formulación 14	Postinor
0	0	0	0
5	70	60	63
10	76	62	75
15	80	64	87
30	85	69	93
45	88	73	97
60	90	75	99
90	92	79	100
120	93	84	101

Ejemplo 7

Se prepararon formas de dosificación farmacéuticas sólidas que se disgregan en la boca no efervescentes de la presente invención que contienen levonorgestrel mediante el procedimiento resumido en la **FIG. 1** usando los

5

Las formas de dosificación se prepararon pasando un portador soluble en agua no polimérico (manitol y xilitol) a través de un tamiz (usando un tamiz de mano de malla #20) en un mezclador de alto cizallamiento y mezclando a baja velocidad con el cortador encendido. Levonorgestrel y al menos un disgregante iónico insoluble en agua hidrófilo (croscarmelosa de sodio y polacrilina de potasio) se adicionaron, seguido por mezclado a baja velocidad con el cortador apagado. El contenedor de fármaco se enjuagó con el disgregante iónico insoluble en agua hidrófilo. Un

saborizante (sabor fresa) y un edulcorante (aspartamo), un aglutinante (celulosa microcristalina) y un deslizante (dióxido de silicio coloidal) luego se añadieron, mezclaron, tamizaron (usando un tamiz #20), y se regresaron al mezclador de alto cizallamiento para mezclado adicional. Un lubricante (estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio) se combinaron, tamizaron (usando un tamiz #30), y se añadieron a la mezcla, seguido por mezclado adicional en un mezclador de alto cizallamiento a baja velocidad con el cortador apagado. La mezcla resultante se comprimió en tabletas usando una herramienta de borde biselado de cara plana de 9/32" (0,714 cm) para preparar las formas de dosificación.

10

15

Tabla 20. Ingredientes y sus cantidades usadas para preparar formas de dosificación farmacéuticas sólidas que se disgregan en la boca, no efervescentes de la presente invención.

#	Composición	Formulación 16	Formulación 17	Formulación 18
1	Levonorgestrel, USP (Micronizado)	1,5	1,5	1,5
2	Manitol, USP (ParTeck® M200)	44,8	38,9	42,9
3	Xilitol, NF (Xylisorb 300)	6,1	6,1	6,1
4	Polacrilina de Potasio, NF (Amberlite IRP 88)	6	6	6,0
5	Croscarmelosa de sodio, NF	8	8	8
6	Celulosa Microcristalina NF (Avicel PH-101)	8	12	8
7	Sabor Fresa (SN302419)	0,7	0,7	0,7
8	Aspartamo en Polvo, USP (Nutrasweet Powder)	2,9	2,9	2,9
9	Estearil Fumarato de Sodio, NF	0,7	0,7	0,7
10	Dióxido de Silicio Coloidal NF (Cab-O-Sil)	1,1	3	3
11	Estearato de magnesio, NF	0,2	0,2	0,2
	Peso de Tableta Total	80	80	80

Los perfiles de disolución de la Formulación 16, Formulación 17 y Formulación 18 se tomaron en un medio de 0,1% SDS (dodecil sulfato de sodio) en HCl 0,1 N. Los perfiles de disolución de las Formulaciones 16, 17 y 18 cuando se compararon con dos referencias (tabletas de levonorgestrel de 1,5 mg) se enumeran en la Tabla 21 y en **FIG. 10**.

Tabla 21. Perfiles de Disolución de las Formulaciones 16, 17 y 18 y dos referencias (tabletas de levonorgestrel de 1,5 mg).

Tiempo (min)	Formulación 16 (500 ml, 75 rpm)	Formulación 17 (500 ml, 75 rpm)	Formulación 18 (500 ml, 75 rpm)	Referencia (500 ml, 75 rpm)	Referencia (500 ml, 100 rpm)
0	0	0	0	0	0
5	76	69	53	48	76
10	84	79	66	63	84
15	88	85	75	73	89
30	92	93	85	85	93
45	94	96	90	88	96
60	95	98	92	93	98
90	96	99	94	96	98
120		100	95	98	98

5 La dureza se midió para las Formulaciones 16 y 17. Además, los tiempos de disgregación se midieron por el probador de disgregación USP. La dureza y tiempos de disgregación de las Formulaciones 16 y 17 se enumeran en la tabla 22.

Tabla 22. Comparación de dureza y tiempos de disgregación para las Formulaciones 16 y 17 por el Probador de Disgregación USP.

USP-Probador	Formulación 16	Formulación 17
Dureza (kp)	TD (seg)	
0,5	11	6
1,0	9	10
1,5	8	13
2,0	6	14
2,5	8	15

10 Ejemplo 8

15 La estabilidad de la Formulación 16 del Ejemplo 7 se probó por análisis cuantitativo de las composiciones. Las composiciones fueron inicialmente analizadas inmediatamente después de preparar las composiciones, y luego se colocaron bajo condiciones de almacenamiento aceleradas por una, dos y seis semanas a una temperatura de 60°C bajo aire y por 6 semanas a 40°C/75% de HR (Humedad Relativa). Después del almacenamiento, se hicieron mediciones para determinar la cantidad total de levonorgestrel presente en cada muestra (Ensayo, %) y porcentaje de recuperación (% Recuperación). Los resultados se muestran en la Tabla 23.

Tabla 23. Datos de estabilidad para la Formulación 16.

Resumen de Impureza

Condición		Inicial	6°C	60°C	60°C	40°C/75% HR
Nombre	RRT	% Recuperación (Inicial)	% Recuperación (1 semana)	% Recuperación (2 semanas)	% Recuperación (6 semanas)	% Recuperación (6 semanas)
no especificado-1	0,337	ND	0,01	ND	ND	0,05
no especificado-2	0,386	ND	0,01	ND	ND	ND
6β	0,425	0,16	0,13	ND	0,22	0,13
10β	0,487	0,01	0,01	0,13	0,04	0,04
no especificado-3	0,501	0,02	0,02	nd	ND	ND
no especificado-4	0,539	0,02	0,02	0,04	0,02	0,02
6 ceto	0,655	0,04	0,04	0,02	0,04	0,03
delta 8,14	0,869	0,06	0,06	0,04	0,06	0,06
Levodion	0,905	0,02	0,02	0,06	0,02	0,02
no especificado-6	0,932	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01
no especificado-7	1,197	ND	0,01	0,01	ND	ND
no especificado-8	1,241	ND	nd	0,01	ND	ND
Total		0,35	0,35	0,35	0,41	0,31
ENSAYO						
		97,5%	98,6%	99,5%	99,6%	99,7%

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica sólida que se disgrega en la boca, no efervescente, que comprende:
 - (a) una progestina equivalente a una cantidad de 0,5 mg a 2 mg de levonorgestrel;
 - (b) un disgregante iónico seleccionado del grupo de una combinación de croscarmelosa sódica y poliacrilina potásica y una combinación de almidón glicolato sódico y poliacrilina potásica; y
 - (c) un excipiente no iónico insoluble en agua, hidrófilo, seleccionado del grupo de celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, compuestos de celulosa, almidones, crospovidona y combinaciones de los mismos;en donde la progestina se selecciona del grupo de noretinodrel, noretindrona, acetato de noretindrona, diacetato de etinodiol, dl-norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, 3-cetodesogestrel y gesodeno, en donde el disgregante iónico está presente en una concentración de más de 8% a 60% en peso de la forma de dosificación y el excipiente no iónico insoluble en agua hidrófilo está presente en una concentración de 1% a 20% en peso de la forma de dosificación.
2. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el disgregante iónico está en una concentración de 10% a 50% en peso de la forma de dosificación.
3. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el excipiente no iónico insoluble en agua, hidrófilo, está en una concentración de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% en peso de la forma de dosificación.
4. Un envase terapéutico para tratar a una hembra en necesidad de contracepción de emergencia, que comprende:
 - (a) una o más formas de dosificación sólidas que se disgregan en la boca, no efervescentes, de la reivindicación 1;
 - (b) un contenedor adecuado; y
 - (c) una etiqueta con instrucciones para la administración de la forma de dosificación farmacéutica a una hembra en necesidad de la misma.
5. Un procedimiento para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica sólida, que se disgrega en la boca, no efervescente, que comprende:
 - mezclar un disgregante iónico seleccionado del grupo de una combinación de croscarmelosa sódica y poliacrilina potásica y una combinación de almidón glicolato sódico y poliacrilina potásica y una progestina equivalente a una cantidad de 0,5 mg a 2 mg de levonorgestrel para formar una mezcla inicial;
 - añadir a la mezcla inicial un excipiente no iónico insoluble en agua, hidrófilo, seleccionado del grupo de celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, compuestos de celulosa, almidones, crospovidona y combinaciones de los mismos para formar una mezcla final; y
 - comprimir la mezcla final para producir la forma de dosificación farmacéutica;en donde el disgregante iónico está presente en una concentración de más de 8% a 60% en peso de la forma de dosificación y el excipiente no iónico insoluble en agua hidrófilo está presente en una concentración de 1% a 20% en peso de la forma de dosificación.
6. El procedimiento de la reivindicación 5, en donde el disgregante iónico está en una concentración de 10% a 50% en peso de la forma de dosificación.
7. El procedimiento de la reivindicación 5, en donde el excipiente no iónico insoluble en agua hidrófilo está en una concentración de 2% a 15% en peso de la forma de dosificación.
8. El procedimiento de la reivindicación 5, que adicionalmente comprende añadir un portador soluble en agua no polimérico a la mezcla inicial.
9. El procedimiento de la reivindicación 5, que adicionalmente comprende añadir un saborizante, un edulcorante o un deslizante a la mezcla final.
10. El procedimiento de la reivindicación 5, que adicionalmente comprende añadir un lubricante a la mezcla final.

FIG. 1

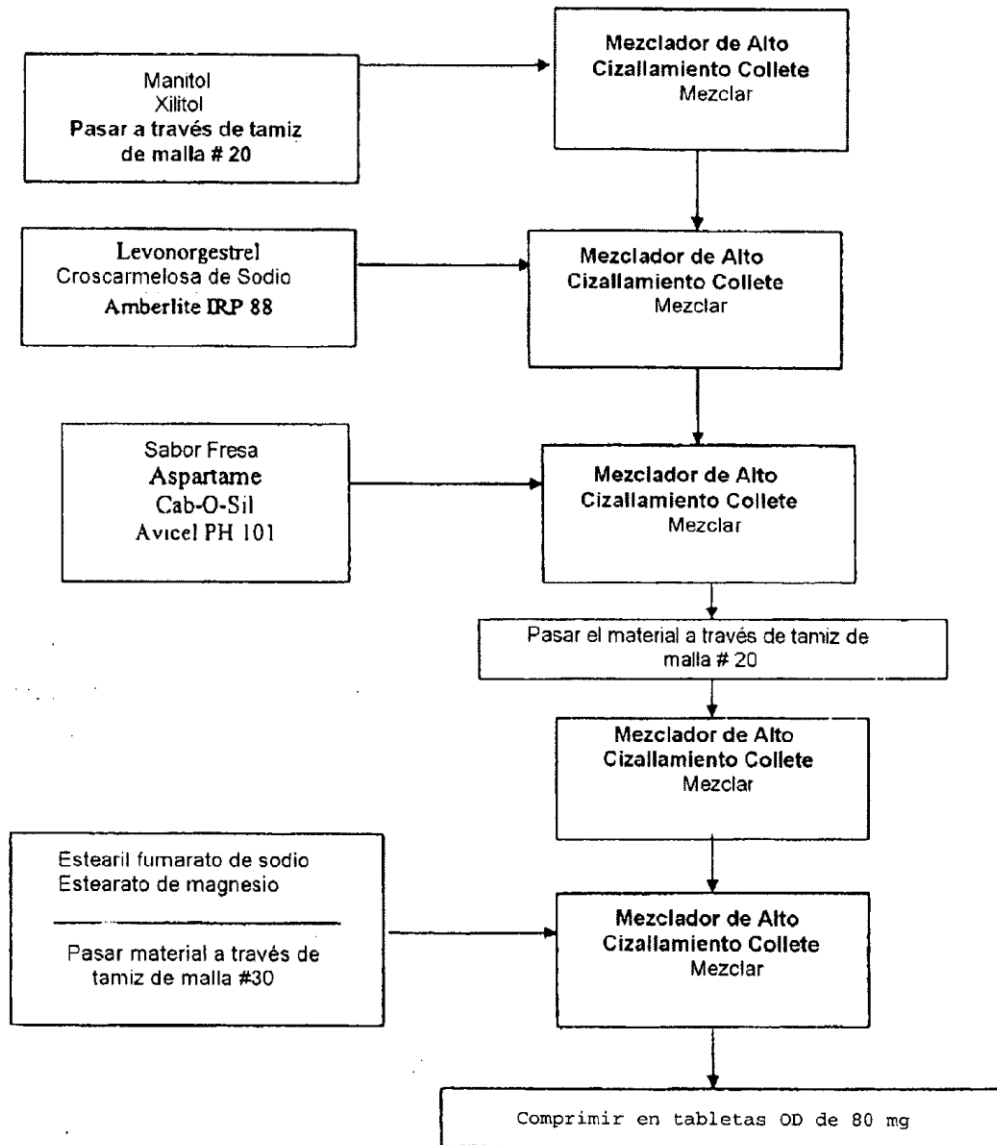


FIG. 2

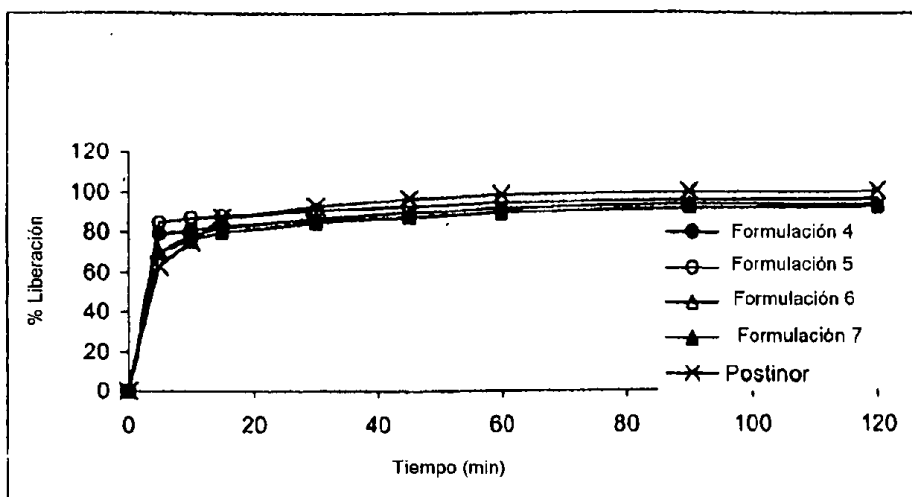


FIG. 3

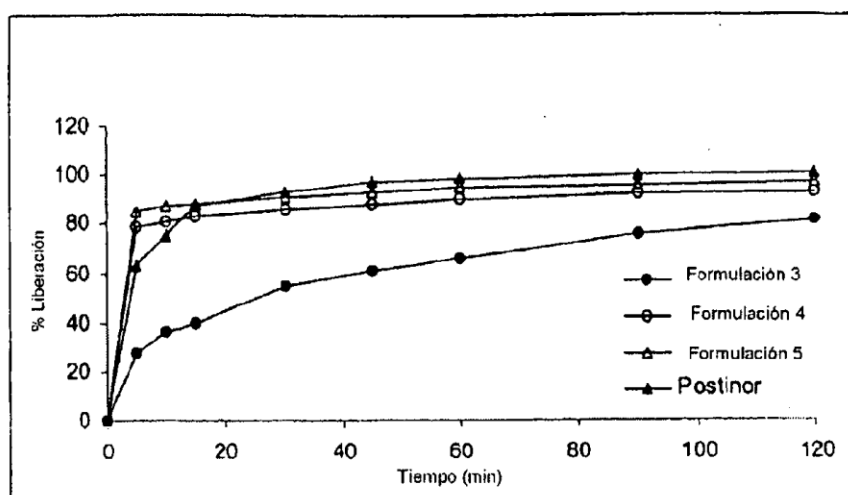


FIG. 4

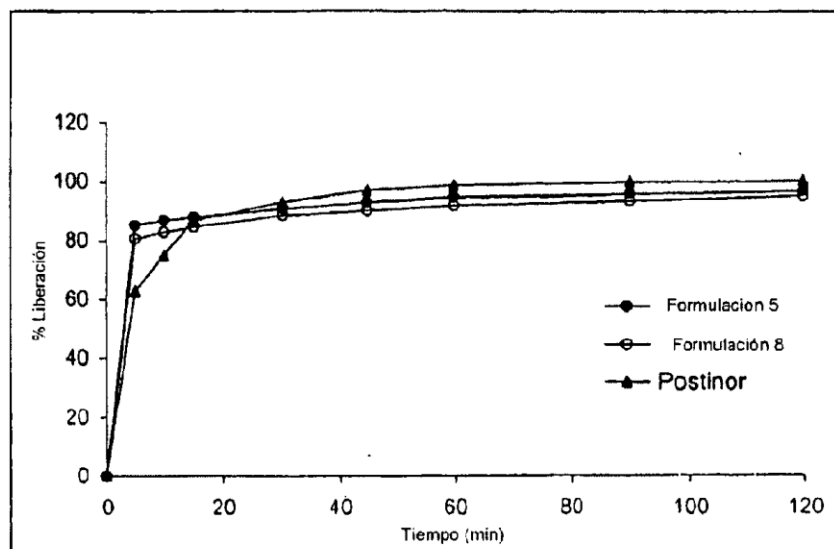


FIG. 5

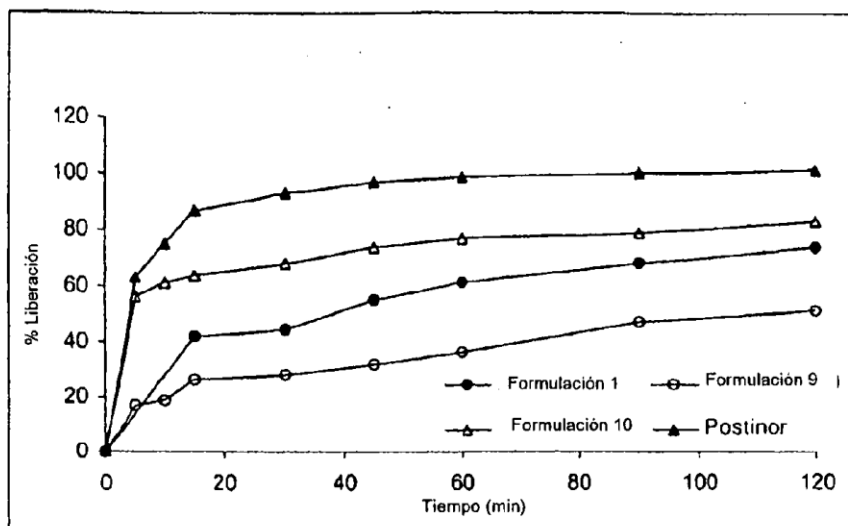


FIG. 6

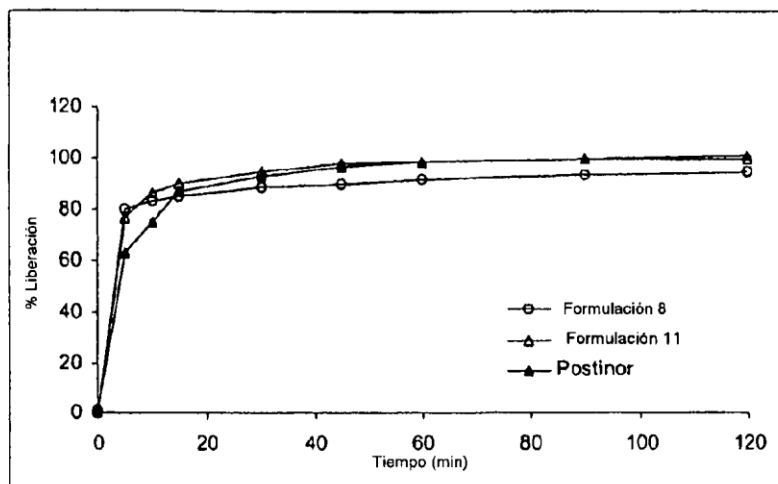


FIG. 7

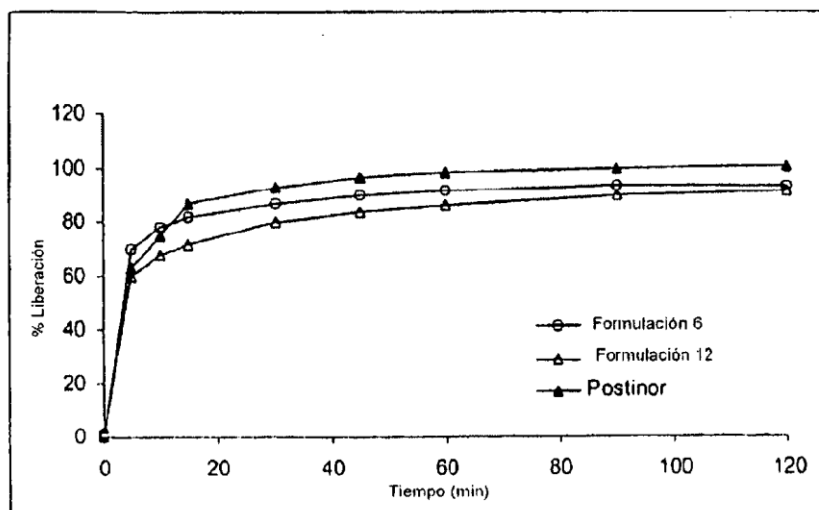


FIG. 8

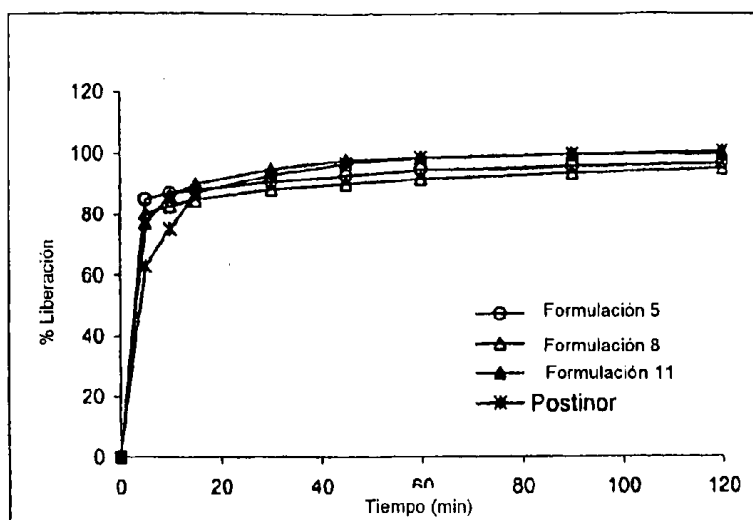


FIG. 9

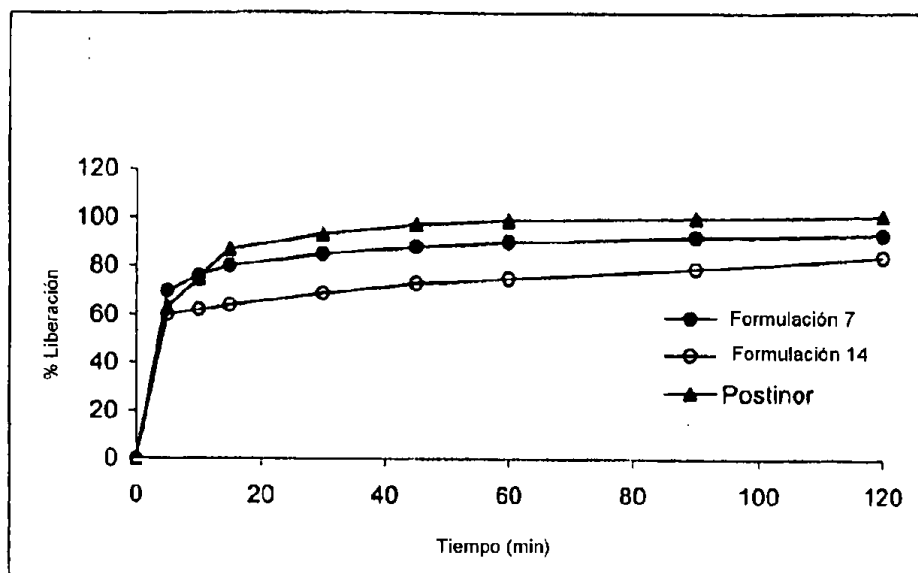


FIG. 10

