

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 632**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/21 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
B65D 85/00 (2006.01)
A61J 1/03 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2012 E 12706778 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 2678006**

54 Título: **Envase de preparaciones farmacéuticas sólidas que contienen la sustancia activa trinitrato de glicerilo**

30 Prioridad:

25.02.2011 DE 102011012491

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

06.04.2016

73 Titular/es:

**G. POHL-BOSKAMP GMBH & CO. KG (100.0%)
Kieler Strasse 11
25551 Hohenlockstedt, DE**

72 Inventor/es:

**ZIMMECK, THOMAS;
UECK, HENNING y
GEHRICKE, JULIA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 565 632 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

Envase de preparaciones farmacéuticas sólidas que contienen la sustancia activa trinitrato de glicerilo

La presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas sólidas que contienen las sustancias activas volátiles en la forma de una o más dosis individuales envasadas en específicas películas de composite o láminas blíster con estabilidad de almacenamiento mejorada. En particular, la presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas sólidas para la administración oral u oromucosal que contienen la sustancia activa trinitrato de glicerilo (nitroglicerina, denominada a continuación en forma abreviada GTN) en forma de gránulos pre-dosificados o en la forma de comprimidos, que se envasan individualmente en un envase tubular, una bolsa sellada por los cuatro lados o un blíster, respectivamente.

El GTN es una sustancia activa que se usa en el tratamiento de ataques de angina de pecho, entre otros usos, por lo que se usa especialmente en situaciones de emergencia, en las que la forma farmacéutica debe permitir un rápido inicio de acción. Dentro de esta estrategia la administración sublingual ha demostrado ser muy eficaz con una rápida absorción de la sustancia activa y el alivio rápido de los síntomas. Además de los aerosoles sublinguales y las cápsulas masticables, los comprimidos para la administración oromucosal, es decir, sublingual o bucal con un rápido inicio de acción han mostrado ser formas farmacéuticas especialmente eficaces para el sector de pacientes ambulatorios.

Los aerosoles para la administración sublingual, que se usan para pulverizar la dosis que contiene la sustancia activa debajo de la lengua, proporcionan una directa y rápida aplicación de la sustancia activa disuelta en una gran área de la mucosa oral altamente reabsorbente. Sin embargo, se requiere que los pacientes afectados lleven una botella de aerosol relativamente voluminosa siempre con ellos en todo momento con el fin de garantizar el acceso inmediato al medicamento en casos de emergencia y permitir una administración rápida del GTN. Alternativamente, las cápsulas masticables que contienen la sustancia activa en forma de una disolución aceitosa se pueden llevar siempre en forma de dosis individuales en blísteres. Sin embargo, una porción del ingrediente activo, que se libera al desgarrar las cápsulas con los dientes, nunca llega al área sublingual, su absorción se retrasa o se pierde al tragar. Los comprimidos sublinguales y las películas de disolución rápida oral (también denominadas películas comestibles) representan una alternativa adicional a las disoluciones pulverizables y cápsulas masticables porque se pueden colocar directamente bajo la lengua para liberar rápidamente la sustancia activa.

Con un valor de presión de vapor de 0,25 Pa a 20°C, el GTN es volátil en líquido, así como en formulación sólida. De este modo, se ha observado que los comprimidos pierden algo de la sustancia activa meramente abriendo el envase para retirar algunos de ellos, dando como resultado una vida útil limitada.

Hasta ahora los comprimidos de GNT comercialmente disponibles se han introducido en botellas de vidrio, que son relativamente inertes frente a interacciones con el producto envasado. Además, son transparentes y protegen el contenido de influencias externas. Sin embargo, debido a su baja resistencia a la rotura los envases de vidrio se deben manejar con un cierto nivel de precaución cuando son llevados siempre por los pacientes. Además, debido al pequeño tamaño de los comprimidos la retirada de un solo comprimido puede ser difícil en una situación de emergencia, cuando los pacientes pueden dejar caer fácilmente el recipiente. Por otra parte, no es práctico envasar dosis individuales en recipientes de vidrio y los pacientes necesitan llevar siempre consigo todo el envase original. Por esta razón, existe la necesidad no satisfecha sentida desde hace tiempo de formas farmacéuticas sólidas y estables para el GTN, que sean fáciles de llevar por los pacientes en forma de dosificación individual, por ejemplo, en una cartera o bolsillo de la chaqueta, y que simultáneamente garanticen suficiente estabilidad, administración sencilla y rápida aparición de la acción.

Los llamados envases tubulares o bolsitas (bolsas selladas por los cuatro lados) representan una configuración alternativa para las dosis individuales, que son cada vez más comunes en la industria farmacéutica. Los envases tubulares se fabrican típicamente usando películas de composite que consisten en varias capas, por lo que cada capa individual de película realiza una tarea específica (barrera, rigidez, resistencia al impacto, propiedades de sellado, etc.). Aquí, la capa de barrera realiza la tarea de proteger el contenido del paquete de la pérdida de sustancia y de la contaminación externa. Una capa de soporte estabiliza el envase, permitiéndole resistir los esfuerzos mecánicos, mientras que la capa de sellado sirve principalmente para sellar el envase de película. Usualmente está hecha de un polímero termoplástico y está localizada en el lado de la película compuesta orientada hacia el material de relleno. Los envases tubulares se pueden fabricar para contener la preparación farmacéutica en forma de gránulos o polvos capaces de fluir y permitir tanto el transporte cómodo del producto medicinal así como la dosificación simple, fácil y reproducible, que es especialmente significativa en situaciones de emergencia. Sin embargo, los gránulos de GTN - con su sustancialmente mayor superficie específica total, en comparación con los comprimidos - plantean un reto aún mayor con respecto a la estabilización de la preparación en cualquier tipo de configuración de envase incluyendo los envases tubulares. En el caso del GTN, la más alta estabilidad de almacenamiento posible es especialmente crítica para permitir al paciente llevar siempre una dosis individual tal como, pero no limitada a un envase tubular. Sin embargo, llevarlo siempre en el bolsillo de una camisa, por ejemplo, puede someterla a significativos incrementos de temperatura y las asociadas condiciones de estrés, que pueden violar las condiciones de almacenamiento recomendadas para las preparaciones de GTN.

Otro tipo de una preparación farmacéutica que está disponible en forma de una dosis individual aplicable a la mucosa oral es una película de disolución rápida oral (OFDF). Este sistema de suministro consiste en una delgada tira oral, que se puede colocar fácilmente en el tejido oromucosal. La saliva moja instantáneamente la OFDF, que rápidamente se hidrata y se adhiere al sitio de aplicación, seguido de su rápida desintegración y liberación de la sustancia farmacológica contenida.

Se sabe de la técnica anterior que el GTN tiene una alta afinidad por materiales orgánicos. De este modo, según Schou, S. A. (*Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 34, 1959, 309-330), el uso de materiales orgánicos, tales como corcho, algodón, papel, y especialmente caucho y polietileno para almacenar comprimidos que contienen GTN se debe evitar. Banes (*Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57, 1968, 893) informó de la pérdida de GTN en comprimidos envasados individualmente en películas de papel de aluminio que contienen una capa de sellado hecha de polietileno. Después del almacenamiento, se encontró que los comprimidos tenían menos del 10% de la sustancia activa que contenían originalmente, mientras que la mayoría del GTN se encontró en la capa de sellado del material de envasado. Este efecto se atribuyó a la volatilidad del GTN a temperatura ambiente, así como a la alta permeabilidad del plástico para el GTN. El polipropileno y el poli(cloruro de vinilo) parecen comportarse de manera similar a un polietileno, que se descubrió que contenía el 84% de la sustancia activa contenida originalmente en los comprimidos. Edelman et al. (*Journal of the American Pharmaceutical Society*, NS11, 1971, 30-33) informaron de estudios en los que se puso a prueba la estabilidad de comprimidos de GTN en base al material del recipiente de almacenamiento. Aquí, varios comprimidos se envasaron en recipientes hechos de vidrio o poliestireno y se almacenaron durante 60 días a 25°C y 50°C, respectivamente. Los resultados revelaron una disminución significativa del contenido de GTN de los comprimidos envasados en recipientes de plástico, mientras que el contenido de los comprimidos almacenados en recipientes de vidrio se mantuvo esencialmente estable. Se encontró que los comprimidos envasados individualmente en blísteres y almacenados en las condiciones descritas anteriormente tenían un contenido de GTN incluso más bajo que los comprimidos almacenados juntos en recipientes de plástico. La pérdida de GTN ocurrió independientemente de si los comprimidos se envasaron en blísteres de aluminio-plástico o en blísteres de aluminio-aluminio.

Además, Pikal et al. (*Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66, 1977, 1295) demuestran la diferente, predominantemente considerable afinidad de varios polímeros (vinilos, polietileno de baja densidad, polietileno de alta densidad, ionómeros) por el GTN, que limita su uso en envase primario de composiciones de GNT. Chen et al. (*Database Caplus [online]*, CAS, Columbus Ohio, US, 2004, número de acceso a la base de datos 2004:826842) investigaron el efecto del contenido de acrilonitrilo-butadieno en formulaciones de inhibidor de caucho EPDM sobre el rendimiento del inhibidor para resistir la migración de nitroglicerina usando el método de la capa intermedia. Se demostró que el contenido de acrilonitrilo-butadieno en el inhibidor de caucho EPDM tenía impacto significativo en el rendimiento de los inhibidores.

Como resultado, el almacenamiento de los comprimidos de GTN en blísteres no era recomendable y los comprimidos de GTN para la administración sublingual todavía no están disponibles en el mercado en unidades de dosis individual envasados en blísteres. Tomado en conjunto es de conocimiento general de los expertos farmacéuticos que las preparaciones sólidas que contienen GTN como sustancia activa no se pueden envasar en materiales plásticos.

Las directrices internacionales requieren que los productos medicinales deben permanecer estables durante seis meses a 40°C y a una humedad relativa del 75% y - dependiendo de la zona climática - para toda la vida útil a 30°C y a una humedad relativa del 65% o a 25°C y a una humedad relativa del 60%. Por razones de logística y comercialización, los fabricantes usualmente aspiran a una vida útil de por lo menos dos años. Sin embargo, debido a la volatilidad de la sustancia activa y a su afinidad por los plásticos, esta vida útil rara vez se consigue en el caso de las preparaciones que contienen GTN. De este modo sigue existiendo una necesidad de preparaciones que contengan GTN estables que tengan una vida útil suficiente, que sean capaces de ser proporcionadas en una dosis individual.

Un material de envase primario apropiado para la producción de dosis individuales, por ejemplo, en forma de envases tubulares, debe ser flexible y suficientemente estable para evitar ser destruido durante el transporte. Además, el material de envase debe ser inerte e impermeable a la sustancia activa, así como a las impurezas, que pueden alcanzar la preparación desde el exterior.

Una serie de materiales está disponible en forma de películas de composite para la producción de envases tubulares, bolsitas y blísteres. Entre estos, las películas de composite de aluminio son especialmente apropiadas para el envasado de preparaciones farmacéuticas que deben ser protegidas de influencias externas. Presentan la siguiente estructura de capas:

Papel - Aluminio - medio de sellado

Poli(tereftalato de etileno) (PET) - Aluminio - medio de sellado

Tanto el papel, así como el PET, sirven como capa de soporte e incrementan la estabilidad mecánica del envase, mientras que el aluminio sirve como capa de barrera.

O la capa de PET está situada en la superficie externa del envase y se puede imprimir para su identificación. La superficie de la película de aluminio que entra en contacto con el material de relleno está provista de un medio de sellado. Los materiales de sellado difieren en ciertas propiedades quimicofísicas, por ejemplo, la temperatura de ablandamiento y una posible interacción con los componentes de la preparación farmacéutica. Los materiales disponibles incluyen películas de composite con polietileno (PE), polipropileno (PP), polietileno de baja densidad (LDPE) o poliacrilonitrilo (PAN) como capa de sellado. Los objetivos de un procedimiento de sellado efectivo son el 100% de estanqueidad de los envases, el máximo rendimiento y protección de la preparación farmacéutica del estrés térmico. El sellador influye fuertemente en estos parámetros y de este modo en la aplicabilidad industrial del procedimiento.

En el sentido de esta invención, el término PAN comprende poliacrilonitrilo, así como copolímeros de unidades de acrilonitrilo y uno o más monómeros diferentes (copolímeros de AN) tales como copolímero de acrilonitrilo-acrilato de metilo.

Además de blísteres de aluminio-aluminio, los blísteres que consisten en una lámina de aluminio de presión y una película termoplástica también están disponibles para envasar comprimidos.

Las películas termoplásticas apropiadas incluyen películas de composite termoplástico, que típicamente consisten en múltiples capas de diferentes plásticos, tales como PE, PVC, PP, LDPE o PAN. Los materiales de envase mencionados son también apropiados para otros tipos de formas de dosificación disponibles para dosis individuales, tales como polvos y películas de rápida disolución oralmente.

Los ejemplos de películas de composite con PAN en el lado orientado hacia el producto están disponibles de las solicitudes de patente internacional WO 01/068062 y WO 03/066472, que describen materiales en envase útiles para sistemas de suministro de fármaco transdérmicos que contienen fármacos quirales tales como fenidato de metilo, y bolsitas resistentes a los niños que tienen una suficiente resistencia al rasgado, respectivamente. Además, el documento WO 03/066472 menciona que las resinas de copolímero de acrilonitrilo-acrilato de metilo (por ejemplo, resinas Barex®) son más difíciles de unir por sellado por fusión que otros materiales, pero tienen ventajosas propiedades de barrera del sabor. Las ventajosas propiedades de barrera de gas de las resinas Barex® son también conocidas por la correspondiente información del producto ("Barex® Resins", INEOS Barex, USA, 2006, conseguida de internet: URL: <http://ineosbarex.com/files/upload/Ineos%20Barex%20Brochure.pdf> el 15-05-2012)

De este modo, el objetivo de la presente invención es proporcionar una preparación farmacéutica sólida que contiene GTN para la administración oral y oromucosal (tal como sublingual o bucal) en la forma de dosis únicas envasadas individualmente que tienen buena estabilidad de almacenamiento.

Este objetivo se consigue mediante la provisión de un medicamento estable que comprende una preparación farmacéutica sólida que contiene la substancia activa GTN para la administración oral u oromucosal en forma de una o más dosis individuales, en la que la una o más dosis individuales se envasan en películas de composite de aluminio o películas de blíster termoplástico, que contienen una capa que comprende PAN en el lado orientado hacia la preparación. De este modo, la presente invención explota el descubrimiento de que en contra de las expectativas de una persona experta en la técnica se pudo encontrar materiales termoplásticos que exhiben interacción mínima con el GTN.

En el marco de las investigaciones en las que se basa la presente invención, se encontró sorprendentemente que las preparaciones sólidas que contienen GTN permanecen estables durante el período de tiempo requerido si se envasan en películas de composite que contienen una capa que comprende PAN sobre la superficie orientada hacia el producto. Se prefieren las películas de composite de aluminio que contienen una capa de sellado que comprende un copolímero de acrilonitrilo-acrilato de metilo, mientras que las películas de composite de aluminio que contienen una capa de sellado hecha de un copolímero de acrilonitrilo-acrilato de metilo modificado por impacto son particularmente preferidas. Tales plásticos de barrera se comercializan, entre otros, con los nombres comerciales Barex® 210 o Barex® 218. Las preparaciones según la invención se envasan en forma de dosis individuales que permanecen estables durante un período de almacenamiento de por lo menos 6 meses a 40°C y 75% de humedad relativa.

La preparación farmacéutica preferida es una preparación que contiene GTN sólida oromucosal, preferentemente polvo fluidizable o gránulos fluidables que contienen GTN, respectivamente, para la administración sublingual, que puede estar opcionalmente comprimida en forma de un comprimido sublingual.

La preparación farmacéutica contiene de 0,05 a 2% en peso de GTN; son especialmente preferidas las concentraciones de GTN de 0,10, 0,20, 0,25, 0,30, 0,40, 0,50, 0,60, 0,70, 0,80, 1,0, 1,2, 1,4, 1,6 o 1,8% en peso. A menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes en peso se basan en el peso total de la preparación.

La preparación farmacéutica según la invención puede contener uno o más de otros excipientes farmacéuticos, que apoyan la liberación sublingual de la substancia activa y que se seleccionan de mono-, di-, y poli-sacáridos solubles en agua, así como sus alcoholes. Estos excipientes se seleccionan especialmente de fructosa, glucosa, isomalt, lactosa, maltitol, maltosa, manitol, sacarosa, sorbitol, trehalosa y xilitol, y sus mezclas. Estos excipientes están

presentes preferentemente en un contenido total de 90 a 98% en peso. En el caso de mezclas, la concentración de cada sustancia individual es de 20 a 70% en peso, por lo que los contenidos preferidos incluyen 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 o 65% en peso.

5 La preparación según la invención puede estar provista opcionalmente de un revestimiento. Además, la preparación según la invención puede contener otros excipientes, tales como agentes saborizantes. Los agentes saborizantes se usan especialmente en el caso de preparaciones para la administración oral o sublingual con el fin de aumentar la aceptación entre los pacientes. Según la invención, se usan preferentemente en concentraciones de 0,01 a 3,0% en peso, por lo que las concentraciones especialmente preferidas incluyen 0,5, 1, 1,5, 2 o 2,5% en peso.

10 Debido a sus propiedades explosivas, el GTN para fines farmacéuticos se flegmatiza por el fabricante, es decir, se incrusta en una matriz, lo que reduce el riesgo generado por las propiedades peligrosas. La matriz puede estar en forma líquida o en polvo. Por ejemplo, el GTN está disponible en forma de una disolución al 5% de triglicéridos de cadena media, tales como Miglyol® 812 o Miglyol® 840, o propilenglicol, en forma de un triturado de lactosa al 10% o una dilución al 2,25% en glucosa. Si estos concentrados de GTN se usan para producir la preparación farmacéutica según la invención, el agente usado para la flegmatización de GTN está contenido regularmente en el producto acabado. Si el GTN se flegmatiza en un disolvente volátil como etanol, el disolvente se puede perder durante el procedimiento de producción.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran varias preparaciones según la invención y los métodos de su preparación.

20 El GTN se usó en forma de un concentrado al 5% en Miglyol® 812. A menos que se indique lo contrario, los excipientes opcionalmente pre-granulados se procesaron en forma de una mezcla homogénea con el concentrado de GTN.

Ejemplo 1

Ingredientes	Cantidad (g)
Isomalt	68,35
Xilitol	25,00
GTN	0,21
Triglicéridos de cadena media*	3,78
Agente saborizante	1,61
Glicéridos caprílicos/cápricos**	1,01
Total	99,96

* Nombre comercial: Miglyol 812

25 ** Nombre comercial: Imwitor 742

Los gránulos según el Ejemplo 1 se envasaron en los materiales de envasado a los que nos referimos en los Ejemplos 2 a 5 y se almacenaron durante 12 semanas a 25°C y 60% de humedad relativa y a 40°C y 75% de humedad relativa. Como referencia, los gránulos se almacenaron en platos abiertos y en recipientes de vidrio.

Ejemplo comparativo 2

30 PET - aluminio - 75 µm de LDPE (polietileno de baja densidad)

Ejemplo comparativo 3

PET - aluminio - 40 µm de LDPE

Ejemplo comparativo 4

PET - aluminio - 50 µm de PP (polipropileno)

35 Ejemplo (según la invención) 5

PET - aluminio - 50 µm de PAN (Barex® 210)

ES 2 565 632 T3

Después de cuatro y 12 semanas de almacenamiento, se tomaron muestras y se cuantificó el contenido de GTN usando análisis de HPLC. Por ello se disolvió una cantidad de polvo o gránulos que corresponde a una dosis individual en un disolvente apropiado. El GTN se detectó usando un detector de UV-VIS a una longitud de onda de 225 nm.

5 Los resultados se muestran en la tabla a continuación:

Envase	Contenido de GTN en % de contenido inicial después del almacenamiento a 25°C		Contenido de GTN en % de contenido inicial después del almacenamiento a 40°C	
	4 semanas	12 semanas	4 semanas	12 semanas
Almacenamiento abierto	n.m	n.m	60%	17%
Ejemplo comparativo 2	72%	53%	51%	n.m.
Ejemplo comparativo 3	76%	66%	66%	n.m.
Ejemplo comparativo 4	94%	85%	78%	n.m.
Ejemplo 5	97%	97%	97%	95%
Vidrio	103%	104%	102%	98%

n.m. = No medido (Los resultados después de cuatro semanas eran tan pobres en el caso de algunos de los materiales de la película que se terminó el ensayo)

10 Los resultados demuestran que la preparación que contiene GTN, cuando se almacena en una película de composite que contiene una capa que comprende PAN en el lado orientado hacia la preparación, especialmente en una película de composite que contiene un copolímero de acrilonitrilo-acrilato de metilo modificado por impacto como la capa que entra en contacto con el producto farmacéutico, consigue la misma estabilidad que la preparación farmacéutica cuando se almacena en un recipiente de vidrio. Por el contrario ocurrió una pérdida significativa de
 15 substancia activa, cuando la preparación que contiene GTN se envasa en películas de composite que comprenden una capa de sellado diferente tal como LPDE o PP sobre el lado orientado hacia la preparación.

La preparación según la presente invención se puede suministrar en forma de dosis individual, por ejemplo, dentro de un envase tubular o bolsita, en el que la película de composite de aluminio contiene una capa que comprende PAN en el lado orientado hacia la preparación. Además, es posible preparar comprimidos, mini-comprimidos o pelets para la administración sublingual a partir de gránulos, si es necesario, después de la adición de otros excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como cargas, disgregantes, deslizantes, aglomerantes y lubricantes, o introducir los gránulos en cápsulas de gelatina dura de dos piezas. Las dosis individuales de GTN en forma de comprimidos, pelets o cápsulas similarmente se pueden introducir en envases tubulares y bolsitas o envasar en blísteres, cuya superficie de película termoplástica contiene una capa que comprende PAN en el lado orientado hacia la preparación. Lo mismo se aplica a dosis individuales de GTN disponibles en forma de películas de
 20 disolución rápida oral, que se pueden envasar en películas de composite de aluminio o termoplástico que llevan una capa que comprende PAN en la superficie, que está en contacto directo con la preparación.
 25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una preparación farmacéutica sólida, que comprende trinitrato de glicerilo (GTN) en la forma de una dosis individual para la administración oral u oromucosal, que está envasada en una película de composite, en la que la película de composite contiene una capa que comprende poliacrilonitrilo (PAN) sobre el lado orientado hacia la preparación farmacéutica.
2. Una preparación según la reivindicación 1, en la que la película de composite es una película de composite de aluminio.
3. Una preparación según la reivindicación 1, en la que la película de composite es una película de composite termoplástico.
- 10 4. Una preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la capa de la película de composite sobre el lado orientado hacia la preparación farmacéutica comprende copolímero de acrilonitrilo-acrilato de metilo.
- 15 5. Una preparación según la reivindicación 4, en la que la capa de la película de composite sobre el lado orientado hacia la preparación farmacéutica comprende copolímero de acrilonitrilo-acrilato de metilo modificado por impacto.
6. Una preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, en la que la capa de la película de composite sobre el lado orientado hacia la preparación farmacéutica es copolímero de acrilonitrilo-acrilato de metilo modificado por impacto.
- 20 7. Una preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por el hecho de que contiene entre 0,05 y 2% en peso de trinitrato de glicerilo.
8. Una preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que contiene por lo menos un excipiente más, apropiado para la administración sublingual seleccionado de fructosa, glucosa, isomalt, lactosa, maltitol, maltosa, manitol, sacarosa, sorbitol, trehalosa y xilitol, y sus mezclas.
- 25 9. Una preparación según la reivindicación 8 que contiene por lo menos un excipiente más, apropiado para la administración sublingual, que es xilitol y/o isomalt en concentraciones de 20 a 95% en peso.
10. Una preparación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que contiene por lo menos un agente saborizante.
11. Una preparación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el GTN se formula en la forma de gránulos.
- 30 12. Una preparación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se envasa en la forma de una dosis individual para la administración oral u oromucosal.
13. Una preparación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que la forma de dosificación individual está contenida en un envase tubular.
- 35 14. Una preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el GTN se formula en la forma de un comprimido.
15. Una preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el GTN se formula en la forma de una película de disolución rápida oral.