

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 585**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/46** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.05.2005 PCT/AU2005/000759**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2005 WO05115345**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2005 E 05742209 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 1750677**

54 Título: **Sistema de suministro de compuesto terapéutico oral**

30 Prioridad:

**28.05.2004 US 575461 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.07.2017**

73 Titular/es:

**IMAGINOT PTY LTD. (50.0%)**

**PO Box 1597**

**Coorparoo DC, QLD 4151, AU y**

**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ROBERTS, MICHAEL, STEPHEN;**

**SARKAR, MANTU;**

**DAVIDSON, GEORGE ALEXANDER;**

**JIANG, RUOYING;**

**ELLIOTT, GERALDINE, ANN;**

**BEZANEHTAK, KELVAN;**

**CHANDLER, STEPHEN DOUGLAS y**

**DAVEY, GREG**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 624 585 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

Sistema de suministro de compuesto terapéutico oral.

5 **Antecedentes de la invención**Campo de la invención

10 La presente invención se refiere generalmente a formulaciones terapéuticas. Más particularmente, la presente invención proporciona un sistema de suministro oral para un compuesto terapéutico que es una base, una sal de una base, un compuesto anfótero o una sal de un compuesto anfótero con actividad farmacológica, fisiológica o bioquímica, o una forma proactiva del mismo. La presente invención proporciona incluso más particularmente una formulación para tragar que comprende un compuesto terapéutico que es una base, una sal de una base, un compuesto anfótero o una sal de un compuesto anfótero que facilita el suministro rápido del compuesto terapéutico al sistema circulatorio.

Descripción de la técnica anterior

20 Al final de la descripción también se recogen detalles bibliográficos de las publicaciones citadas en la presente memoria.

La referencia a cualquier técnica anterior en la presente memoria no es, y no se debería considerar, un reconocimiento o cualquier forma de sugerencia que esta técnica anterior forma parte del conocimiento general común en cualquier país.

25 La mejora de la velocidad y grado de absorción de formulaciones orales de compuestos ha sido objeto de una abundante investigación. En general, una vez que una composición para tragar sólida alcanza el estómago, sufre la disgregación y/o disolución y pasa al intestino delgado, en el que el principio activo es absorbido a través de las paredes intestinales hacia el sistema circulatorio vía la vena porta y el hígado antes de alcanzar el sitio de acción.

30 Las formulaciones de comprimidos efervescentes que se disgregan y/o disuelven en agua antes de la administración son bien conocidas. Tales formulaciones contienen generalmente parejas efervescentes, tales como ácido cítrico y bicarbonato sódico, en grandes cantidades. Por ejemplo, la patente US nº 6.245.353 describe un comprimido que contiene cetirizina y una pareja efervescente para la disgregación en agua antes de la administración. Por ejemplo, en la patente US nº 4.704.269, en la patente US nº 4.309.408 y en la patente US nº 4.942.039 se describe una variedad de formulaciones efervescentes que están destinadas a ser dispersadas y/o disueltas antes de la administración.

40 Algunas publicaciones enseñan la inclusión de aproximadamente 630 mg de bicarbonato de sodio en comprimidos para tragar para proporcionar condiciones isotónicas en el estómago. Por ejemplo, la patente US nº 6.316.025 describe un comprimido para tragar de paracetamol que contiene 300 mg a 1000 mg de bicarbonato de sodio por comprimido y una relación de paracetamol a bicarbonato de sodio de entre 0,74 y 1. Grattan *et al.*, Eur. J. Pharm. Biopharm 49(3):225-229, 2000, dieron a conocer subsiguientemente que una formulación con 630 mg de bicarbonato de sodio proporcionó resultados farmacocinéticos mejorados. Se sugirió que esto era debido a un efecto osmótico del bicarbonato de sodio, que sería isotónico cuando se ingiere con 100 ml de agua. La solicitud de patente US nº 20040204475 describe una formulación que contiene bicarbonato de sodio y eletriptán. El bicarbonato de sodio se administra en una cantidad para obtener una concentración duodenal aproximadamente isotónica con el suero (150 milimoles). Las formulaciones ejemplificadas contienen todas 630 mg de bicarbonato de sodio.

50 La solicitud de patente US nº 20050032867 describe una formulación de sumatriptán que se disgrega y dispersa rápidamente que comprende aproximadamente 5 a aproximadamente 50% en peso de componente base. El componente base de la formulación reacciona con el componente ácido del estómago, sumatriptán o componente ácido del comprimido para generar gas para facilitar la disgregación y dispersión del comprimido.

55 Se acepta ampliamente que la elevación del pH inhibirá la disolución de compuestos básicos. El documento WO 2004/017976 describe una forma de dosificación oral que se disuelve rápidamente y de sabor enmascarado que comprende el compuesto básico sildenafil. La memoria describe el uso de cualquier agente farmacéuticamente aceptable que eleva el pH para inhibir la disolución de sildenafil, evitando la disolución de sildenafil en la boca y enmascarando así el sabor del sildenafil. Los agentes que elevan o incrementan el pH incluyen carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio y carbonato de magnesio.

Además, se ha dado a conocer la precipitación del compuesto básico ondansetrón en disoluciones alcalinas que contienen bicarbonato de sodio (Jaronsinski P F y Hirschfeld S, N. Eng. J. Med. 325:1315-1316, 1991).

65 Una cantidad relativamente grande de técnica anterior trata sobre el uso de bicarbonato de sodio y otros agentes de modulación del pH para afectar a la absorción de fármacos ácidos, particularmente fármacos antiinflamatorios no

5 esteroideos ácidos (AINES) y sus sales. El documento WO 9744023 se refiere al uso de bicarbonato de sodio y de potasio para potenciar la absorción de sales de diclofenaco. La patente US nº 4.834.966 y otras se refieren al uso de formulaciones de arginina, ibuprofeno y bicarbonato de sodio para potenciar la absorción de ibuprofeno. La patente US nº 4.704.405 se refiere al uso de sulindaco sódico, una base y un bicarbonato para mejorar la absorción de sulindaco. La absorción potenciada resulta de la mayor solubilidad de fármacos ácidos a pH elevado, dada su mayor ionización de los grupos ácidos. Neuvonen, P. J. y Kivisto, K. T. (Clin. Pharmacokinet. 27 (2) 120-8, 1994.) exponen que varios fármacos muestran absorción potenciada en presencia de agentes de modulación del pH tales como antiácidos comunes de bicarbonato de sodio e hidróxido de magnesio, debido a que estos antiácidos incrementan el pH gástrico, y de este modo incrementan la solubilidad.

10 Los documentos WO02100391, WO9838983, EP0505872 describen formulaciones para tragar que contienen paracetamol, y en el caso del documento EP0505872 pseudoefedrina. Para los documentos WO9838983 y EP0505872, el contenido de bicarbonato de sodio está por encima de 200 mg por comprimido.

15 A partir de estas descripciones, sería de esperar que la adición de bases, tales como carbonatos, a compuestos terapéuticos que son bases, sales de bases, compuestos anfóteros o sales de compuestos anfóteros reduciría su solubilidad y por tanto la disolución como resultado del pH incrementado. Inesperadamente, se ha descubierto que en el caso de fármacos básicos, en los que el aumento del pH probablemente conduzca a una menor solubilidad y por tanto a una disolución y absorción peores, el uso de agentes de modulación del pH puede lograr todavía una disolución incrementada y una absorción potencialmente incrementada.

20 Según la presente invención, se definen composiciones terapéuticas en las que la adición de bases tales como carbonatos a compuestos terapéuticos que son bases, sales de bases, compuestos anfóteros o sales de compuestos anfóteros permite la disolución potenciada *in vitro* del agente terapéutico.

## 25 **Sumario de la invención**

30 La presente invención se refiere generalmente a formulaciones terapéuticas, y más particularmente a formulaciones para tragar que se disuelven rápidamente, para un compuesto terapéutico que es una base, una sal de una base, un compuesto anfótero o una sal de un compuesto anfótero con actividad farmacológica, fisiológica o bioquímica, o una forma proactiva del mismo. En particular, la presente invención proporciona una formulación para tragar que comprende un compuesto terapéutico que es una base, una sal de una base, un compuesto anfótero o una sal de un compuesto anfótero con una cantidad apropiada de uno o más agentes de modulación del pH, en la que al menos un agente de modulación del pH es un carbonato. Preferentemente, la formulación para tragar comprende además un agente que facilita la absorción de agua. La formulación para tragar de la presente invención muestra una disolución potenciada del compuesto terapéutico a partir de la formulación.

40 En esencia, la formulación para tragar comprende un compuesto terapéutico que es una base, una sal de una base, un compuesto anfótero o una sal de un compuesto anfótero y uno o más agentes de modulación del pH, en la que al menos un agente de modulación del pH es un bicarbonato de sodio o de potasio en una cantidad que neutralizará 0,01 a 9,0 milimoles de ácido clorhídrico y está presente en una cantidad de alrededor de 1% a alrededor de 50% en peso de la formulación para tragar, siendo la cantidad de bicarbonato de sodio o de potasio de 1 a 199 mg por comprimido, y el agente de absorción de agua, en la que al menos alrededor de 70% del compuesto terapéutico se disuelve a partir de la formulación para tragar en 180 segundos en el aparato 2 de disolución de la United States Pharmacopoeia (USP) con 900 ml de ácido clorhídrico 0,0033 N a 30 rpm y 37°C. Esta cantidad de medio de disolución contiene 3 milimoles de ácido clorhídrico. Además, el sistema de suministro oral que se disuelve rápidamente puede contener una combinación de excipientes farmacéuticamente aceptables u otros componentes, tales como disgregantes, conservantes, colores, antioxidantes, emulsionantes, edulcorantes, agentes saborizantes, aglutinantes, adyuvantes de deslizamiento, y lubricantes. En una forma ejemplificativa, el sistema de suministro que se disuelve rápidamente también puede contener uno o más agentes farmacéuticamente activos. La forma de dosificación sólida oral se puede administrar tragándola con agua o cualquier otro líquido.

50 Los agentes activos particularmente útiles incluyen analgésicos, antialérgicos, agentes contra las náuseas, agentes contra la migraña, agentes para tratar la disfunción eréctil, e hipnóticos.

55 Una cantidad apropiada de agente de modulación del pH es una cantidad suficiente para potenciar la disolución del compuesto terapéutico desde la formulación para tragar. Esta cantidad variará dependiendo del compuesto terapéutico. Preferentemente, el agente de modulación del pH estará en una cantidad para no incrementar el pH de 900 ml de un medio de disolución de ácido clorhídrico 0,0033 N que contiene 3 milimoles de ácido clorhídrico más allá de 6.

Otro aspecto de la invención proporciona una forma de dosificación, tal como un comprimido revestido, comprimido no revestido, cápsula, polvo, pasta, pastilla, coloide, gel o fundido.

65 La presente invención contempla además un método para suministrar un compuesto terapéutico que es una base, una sal de una base, un compuesto anfótero o una sal de un compuesto anfótero mediante suministro oral,

incluyendo la administración tal como mediante ingestión, comprendiendo el método suministrar oralmente, incluyendo administrar, una formulación que comprende un compuesto terapéutico con una cantidad apropiada de uno o más agentes de modulación del pH, en la que al menos uno de los agentes de modulación del pH es un carbonato, para potenciar la disolución del compuesto terapéutico a partir de la formulación para tragar.

A lo largo de la presente memoria, excepto que el contexto lo requiera de otro modo, la palabra “comprender”, o variaciones tales como “comprende” o “que comprende”, debe apreciarse que implica la inclusión de un elemento o entero o grupo de elementos o enteros señalados, pero no la exclusión de cualquier otro elemento o entero o grupo de elementos o enteros.

### **Descripción detallada de las formas de realización preferidas**

La presente invención proporciona una forma de dosificación oral que se disuelve rápidamente, incluyendo una formulación para tragar, para un compuesto terapéutico que es una base, una sal de una base, o un compuesto anfótero, o una sal de un compuesto anfótero, con actividad farmacológica, fisiológica o bioquímica, o una forma proactiva del mismo, y en particular formulaciones para tragar. La forma de dosificación oral generalmente comprende un compuesto terapéutico que es una base, una sal de una base, un compuesto anfótero, o una sal de un agente anfótero, combinado con uno o más agentes de modulación del pH, en la que al menos uno de los agentes de modulación del pH es un carbonato. La forma de dosificación oral de la presente invención también puede comprender un agente de absorción de agua, y opcionalmente se puede administrar con agua. La referencia en la presente memoria en adelante a un “compuesto terapéutico” incluye cualquier compuesto farmacológica, fisiológica o bioquímicamente activo, o forma proactiva del mismo.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una formulación para tragar que comprende un compuesto terapéutico que es una base, una sal de una base, un compuesto anfótero, o una sal de un compuesto anfótero, y uno o más agentes de modulación del pH, en la que al menos un agente de modulación del pH es un bicarbonato de sodio o de potasio en una cantidad que neutralizará 0,01 a 9,0 milimoles de ácido clorhídrico y está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% en peso de la formulación para tragar, siendo la cantidad de bicarbonato de sodio o de potasio de 1 a 199 mg por comprimido, y un agente de absorción de agua, y en la que al menos de aproximadamente 70% del compuesto terapéutico se disuelve a partir de la formulación para tragar en 180 segundos en el aparato 2 de disolución de la USP con 900 ml de ácido clorhídrico 0,0033 N a 30 rpm y 37°C.

Debe apreciarse que, excepto que se indique de otro modo, la invención objeto no está limitada a componentes de la formulación específicos, a métodos de fabricación, a regímenes de dosificación, o similares, puesto que tales pueden variar. También debe apreciarse que la terminología usada en la presente memoria es para el fin de describir formas de realización particulares solamente, y no pretende ser limitativa.

También se debe apreciar que, como se usa en la presente memoria, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen aspectos plurales excepto que el contexto dicte claramente otra cosa. De este modo, Por ejemplo, la referencia a “compuesto terapéutico” incluye un solo compuesto terapéutico, así como dos o más compuestos terapéuticos; la referencia a “un agente de modulación del pH” incluye un solo agente de modulación del pH, así como dos o más agentes de modulación del pH; la referencia a “un agente de absorción de agua” incluye un solo agente de absorción de agua, así como dos o más agentes de absorción de agua; y así sucesivamente.

Al describir y reivindicar la presente invención, se usa la siguiente terminología según las definiciones expuestas a continuación.

Una “formulación para tragar” es cualquier formulación que se administra a un sujeto mediante la acción de la ingestión de la forma de dosificación intacta. La forma de dosificación que comprende la formulación para tragar puede ser un comprimido revestido o una cápsula, que no tiene las mismas características de disolución de la formulación para tragar contenida en ella.

Los términos “compuesto terapéutico”, “compuesto”, “agente farmacológicamente activo”, “medicamento”, “activo”, “principio activo”, “fármaco” y “componente de fármaco” se usan de forma intercambiable a lo largo de esta memoria. Los términos comprenden asimismo ingredientes farmacéuticamente aceptables y farmacológicamente activos de aquellos agentes activos específicamente mencionados en la presente memoria, incluyendo, pero sin limitarse a, sales, ésteres, amidas, profármacos, metabolitos activos, análogos y similares. Cuando se usan las expresiones “agente activo”, “compuesto”, “agente farmacológicamente activo”, “medicamento”, “activo”, “fármaco”, y “componente de fármaco”, entonces se ha de entender que esto incluye aquellos compuestos *per se*, así como sales, ésteres, amidas, profármacos, metabolitos, análogos, etc., farmacéuticamente aceptables y farmacológicamente activos. Los términos “agente”, “compuesto”, etc., pueden ser una sola molécula o un material compuesto de varias moléculas.

Mediante la expresión “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto terapéutico como se usa en la presente memoria, se quiere hacer referencia a que se usa una cantidad suficiente de un compuesto

5 terapéutico para proporcionar el efecto terapéutico deseado o el suceso fisiológico o bioquímico deseado, incluyendo la mejora de los síntomas que se están tratando o previniendo. Por supuesto, algunas veces se manifiestan efectos indeseables, por ejemplo efectos secundarios, junto con el efecto terapéutico deseado; por tanto, un profesional equilibra los beneficios potenciales frente a los riesgos potenciales a la hora de determinar lo que es una "cantidad eficaz" apropiada.

10 Los términos "suministro" y "administración" se usan de forma intercambiable a lo largo de la memoria para significar el acto de proporcionar la forma de dosificación oral a un individuo. El término "administrando" se considera en la presente memoria sinónimo de "suministrando", "proporcionando", "introduciendo" o "ingiriendo".

15 Mediante "excipiente farmacéuticamente aceptable" se quiere hacer referencia a un vehículo farmacéutico compuesto de un material que no es biológica o de otro modo indeseable, es decir, la forma de dosificación oral se puede administrar a un sujeto junto con un compuesto terapéutico sin provocar ninguna o una reacción adversa sustancial. Los excipientes pueden incluir portadores y otros aditivos tales como diluyentes, aglutinantes, detergentes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes humectantes o emulsionantes, conservantes, adyuvantes de deslizamiento, lubricantes, y similares, así como disgregantes.

20 Los términos "tratar" y "tratamiento", como se usan en la presente memoria, se refieren a la reducción o mejora en la gravedad y/o frecuencia de los síntomas, eliminación de los síntomas y/o causa subyacente, y/o la prevención de la aparición de síntomas y/o de sus causas subyacentes. De este modo, por ejemplo, "tratar" un paciente implica la prevención de un trastorno particular o suceso fisiológico adverso en un individuo susceptible, así como el tratamiento de un individuo clínicamente sintomático al inhibir o provocar la regresión de una afección particular. De este modo, por ejemplo, un método para tratar un paciente que necesite alivio del dolor comprende tanto la prevención del dolor como el tratamiento de las afecciones del dolor.

25 "Paciente", como se usa en la presente memoria, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, y más preferentemente un ser humano, que se puede beneficiar de las formulaciones farmacéuticas y métodos de la presente invención. No hay limitación sobre el tipo de animal que se podría beneficiar de las formulaciones farmacéuticas y métodos descritos en la presente. Un paciente, independientemente de si es un animal humano o no humano, se puede referir como un individuo, sujeto, animal, hospedante o receptor. Los compuestos y métodos de la presente invención tienen aplicaciones en medicina humana, medicina veterinaria, así como en general en la cría de animales domésticos o salvajes. Por conveniencia, un "animal" incluye una especie aviar, tal como un pájaro de corral, un pájaro de aviario o un ave de caza.

35 Los animales preferidos son seres humanos y otros primates, animales de ganado, animales para ensayos de laboratorio, animales de compañía, o animales salvajes en cautividad. La diana más preferida es un ser humano.

40 Un "agente de modulación del pH" incluye uno o más de un agente de modulación del pH que altera el pH de una disolución acuosa. Éstos pueden incluir ácidos, bases, o una combinación de uno o más ácidos y/o bases.

45 El carbonato puede ser cualquier carbonato farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos. La referencia a un "carbonato" incluye un solo agente o múltiples (es decir, dos o más) agentes. Los carbonatos preferidos incluyen, pero no se limitan a, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de amonio, bicarbonato de amonio, bicarbonato de potasio, carbonato de glicina sódico, carbonato de glicina disódico, carbonato de arginina, carbonato de lisina, y/u otros carbonatos farmacéuticamente aceptables u homólogos o equivalentes funcionales de los mismos, y combinaciones de los mismos.

50 Otros agentes de modulación del pH pueden ser ácidos o sales ácidas farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido málico, ácido fumárico, ácido metatartárico, ácido adípico, citrato ácido de sodio, citrato ácido de potasio, citrato de glicina, tartrato ácido de potasio, tartrato ácido de sodio, ácido aspártico, ácido glutámico, glicina, leucina, tirosina, triptófano, fumarato de glicina, hidrocloreto de glicina, monofosfato de glicina, y combinaciones de los mismos.

55 Un "agente de absorción de agua" es cualquier agente que facilitará la absorción de agua al absorber, disolver en o transportar agua por efecto mecha, usado solo o en combinación. Éstos puede incluir agentes de transporte por efecto mecha, disgregantes, aglutinantes, portadores, y otros excipientes hidrófilos. Generalmente, pero no de forma exclusiva, un "agente de absorción de agua" facilita la absorción de agua en una formulación para tragar.

60 Por lo tanto, un aspecto de la presente invención proporciona una forma de dosificación oral que se disuelve rápidamente para un compuesto terapéutico, y en particular una formulación para tragar que comprende un compuesto terapéutico. La forma de dosificación oral comprende generalmente un compuesto terapéutico que es una base, una sal de una base, un compuesto anfótero, o una sal de un compuesto anfótero, y uno o más agentes de modulación del pH, en la que al menos un agente de modulación del pH es un carbonato en una cantidad que neutralizará 0,01 a 9,0 milimoles de ácido clorhídrico y está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a 65 aproximadamente 50% en peso de la formulación para tragar, y en la que al menos 70% del compuesto terapéutico se disuelve a partir de la formulación para tragar en 180 segundos en un aparato 2 de disolución de la USP con 900

ml de ácido clorhídrico 0,0033 N a 30 rpm y 37°C.

Los ejemplos de agentes activos adecuados incluyen analgésicos, por ejemplo opiáceos y análogos de opiáceos, antipiréticos, agentes contra la migraña, sedantes, hipnóticos, agentes contra la ansiedad, agentes antipsicóticos, antidepresivos, anticonvulsionantes, antieméticos, agentes contra las náuseas, expectorantes, antitusivos y descongestionantes, broncodilatadores, antihistaminas y agentes contra la alergia, antidiarreicos, antiespasmódicos y agentes de movilidad, agentes contra la hiperacidez, contra el reflujo y contra la úlcera, antibióticos, antivirales y antifúngicos, agentes destoxicantes, y agentes usados en dependencia/abstinencia de drogas, y agentes para la disfunción eréctil.

Los compuestos terapéuticos preferidos son aquellos que tienen uno o más grupos básicos, tales como, pero sin limitarse a, rizatriptán, zolmitriptán, zolpidem, zopiclona, fexofenadina, loratadina, ondansetrón, tadalafilo, vardenafilo, sildenafil, ranitidina, famotidina, celecoxib, codeína, fentanilo, tramadol, pseudoefedrina, fenilpropranolamina, dextrometorfano, clorfeniramina, difenhidramina, cetirizina, y cimetidina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Preferentemente, el carbonato está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 45% en peso de la formulación para tragar, y en una cantidad que neutralizará entre 0,01 y 9,0 milimoles de ácido clorhídrico. Más preferentemente, el carbonato está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso en la formulación para tragar, y en una cantidad que neutralizará entre 0,02 y 8,0 milimoles de ácido clorhídrico.

Los ejemplos de cantidades particulares de carbonato incluyen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50% en peso de formulación para tragar.

Convenientemente, el componente de carbonato en el agente de modulación del pH está presente en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 450 mg en la formulación para tragar.

Los ejemplos de cantidades particulares de carbonato incluyen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449 o 450 mg por formulación para tragar.

Más preferentemente, el carbonato está presente en una cantidad de aproximadamente 2 mg a 400 mg.

Preferentemente, al menos uno de los carbonatos es soluble y/o dispersable.

Los ejemplos de carbonatos adecuados incluyen, sin limitarse a, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de amonio, bicarbonato de amonio, bicarbonato de potasio, carbonato de glicina sódico, carbonato de glicina disódico, carbonato de arginina, carbonato de lisina, y/u otros carbonatos farmacéuticamente aceptables u homólogos o equivalentes funcionales de los mismos, y combinaciones de los mismos.

Preferentemente, los carbonatos de la formulación para tragar son carbonatos solubles y/o dispersables, tales como bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio o carbonato de magnesio, o combinaciones de los mismos.

Opcionalmente, la formulación para tragar puede contener agentes de modulación del pH adicionales, tales como ácidos o sales ácidas farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido málico, ácido fumárico, ácido metatartárico, ácido adípico, citrato ácido de sodio, citrato ácido de

potasio, citrato de glicina, tartrato ácido de potasio, tartrato ácido de sodio, ácido aspártico, ácido glutámico, glicina, leucina, tirosina, triptófano, fumarato de glicina, hidrocloreuro de glicina, monofosfato de glicina, y combinaciones de los mismos.

5 En una forma de realización de la formulación para tragar, el carbonato es bicarbonato de sodio y/o bicarbonato de potasio y/o carbonato de magnesio, y está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a 50% en peso de la formulación para tragar.

10 Los agentes de absorción de agua adecuados incluyen polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, almidón, derivados de almidón, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, hidroxipropilmetilcelulosa, ácido alginico, alginato sódico, sulfato de calcio, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dióxido de silicio coloidal, docusato sódico, goma guar, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, poliacrilina potásica, celulosa microcristalina silicificada, óxido de magnesio, tragacanto, manitol, sorbitol, xilitol, sacarosa, lactosa, fructosa, maltosa, polietilenglicol, aminoácidos, ciclodextrina, urea y/o polivinilpirrolidona (povidona, PVP).

15 El agente de absorción de agua puede estar presente en una cantidad de 5% a 95% en peso de la formulación para tragar, y más preferentemente entre 10% y 90% en peso de la formulación para tragar.

20 Preferentemente, la relación de agente de absorción de agua a agente de modulación del pH está entre 0,1:1 y 20:1 en peso, tal como 0,1:1, 0,2:1, 0,3:1, 0,4:1, 0,5:1, 0,6:1, 0,7:1, 0,8:1, 0,8:1, 0,9:1, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 1,0:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1 o 20:1. Más preferentemente, la relación de agente de absorción de agua a agente de modulación del pH está entre 0,3:1 y 15:1 en peso.

25 En una forma de realización, al menos 80% del compuesto terapéutico se disuelve a partir de la formulación para tragar en 180 segundos en el aparato 2 de disolución de la USP con 900 ml de ácido clorhídrico 0,0033 N a 30 rpm y 37°C. Incluso más preferentemente, al menos 90% se disuelve en 180 segundos.

30 En otra forma de realización, al menos 70% del compuesto terapéutico se disuelve a partir de la formulación para tragar en 120 segundos en el aparato 2 de disolución de la USP con 900 ml de ácido clorhídrico 0,0033 N a 30 rpm y 37°C. Incluso más preferentemente, se disuelve al menos 80% se disuelve en 120 segundos, e incluso más preferentemente, al menos 90% en 120 segundos.

35 En una forma de realización de un compuesto básico, el compuesto terapéutico es zolmitriptán. Preferentemente, el carbonato está presente en una cantidad entre 1% y 50% en peso de la formulación para tragar. Más preferentemente, el carbonato está presente en una cantidad entre 1% y 40%. Más preferentemente, el carbonato está presente en una cantidad entre 1 mg y 450 mg. Preferentemente, el carbonato es bicarbonato sódico. Opcionalmente, la formulación para tragar comprende además hasta 50% en peso de un ácido farmacéuticamente aceptable.

40 En una forma de realización, la sal de un compuesto terapéutico básico es citrato de sildenafil. Preferentemente, el carbonato está presente en una cantidad entre 1% y 50% en peso de la formulación para tragar. Más preferentemente, el carbonato está presente en una cantidad entre 1% y 40% en peso de la formulación para tragar. Más preferentemente, el carbonato está presente en una cantidad entre 1 mg y 450 mg. Preferentemente, el carbonato es un bicarbonato, tal como bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio, o una mezcla de los mismos. Opcionalmente, la formulación para tragar comprende además hasta 50% en peso de un ácido farmacéuticamente aceptable.

50 En una forma de realización adicional, la sal del compuesto terapéutico básico es tartrato de zolpidem. Preferentemente, el carbonato está presente en una cantidad entre 1% y 50% en peso de la formulación para tragar. Más preferentemente, el carbonato está presente en una cantidad entre 1% y 40% en peso de la formulación para tragar. Más preferentemente, el carbonato está presente en una cantidad entre 1 mg y 450 mg. Preferentemente, el carbonato es bicarbonato sódico. Opcionalmente, la formulación para tragar puede comprender hasta 50% en peso de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido cítrico.

55 En todavía una forma de realización adicional, la sal de un compuesto terapéutico básico es hidrocloreuro de ondansetrón. Preferentemente, el carbonato está presente en una cantidad entre 1% y 50% en peso de la formulación para tragar. Más preferentemente, el carbonato está presente en una cantidad entre 1 mg y 450 mg. Más preferentemente, el carbonato está presente en una cantidad entre 1% y 40% en peso de la formulación para tragar. Preferentemente, el carbonato es bicarbonato sódico. Opcionalmente, la formulación para tragar puede comprender hasta 50% en peso de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como glicina.

60 En una forma de realización, el compuesto terapéutico es un compuesto anfótero, cetirizina o una sal de la misma. Preferentemente, el carbonato está presente en una cantidad entre 1% y 50% en peso de la formulación para tragar. Más preferentemente, el carbonato está presente en una cantidad entre 1% y 40% en peso de la formulación para tragar. Más preferentemente, el carbonato está presente en una cantidad entre 1 mg y 450 mg. Preferentemente, el

carbonato es bicarbonato sódico. Opcionalmente, la formulación para tragar puede comprender hasta 50% en peso de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido tartárico.

5 Opcionalmente, la formulación para tragar puede comprender también uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables u otros componentes tales como portadores, adyuvantes de deslizamiento, emulsionantes, diluyentes, aglutinantes, conservantes, agentes de transporte por efecto mecha, y/o disgregantes.

La formulación para tragar puede contener además agentes saborizantes, agentes colorantes y edulcorantes.

10 En una forma de realización, la formulación para tragar se coadministra con un fluido acuoso tal como agua. El fluido coadministrado se puede administrar antes, después o con la formulación para tragar.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una formulación para tragar que comprende un compuesto terapéutico que es una base, una sal de una base, o un compuesto anfótero, o una sal de un compuesto anfótero con una cantidad apropiada de uno o más agentes de modulación del pH, en la que al menos un agente de modulación del pH es un carbonato, y que permite que al menos aproximadamente 70% del compuesto terapéutico se disuelva a partir de la formulación para tragar en 180 segundos en el aparato 2 de disolución de la USP con 900 ml de ácido clorhídrico 0,0033 N a 30 rpm y 37°C, comprendiendo además dicha forma de dosificación uno o más portadores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que la formulación para tragar se coadministra con fluido.

20 La formulación para tragar puede comprender uno, dos, tres o más agentes terapéuticos.

25 En consecuencia, en una forma de realización preferida, la presente invención proporciona una formulación para tragar que comprende dos o más compuestos terapéuticos y uno o más carbonatos en una cantidad apropiada, en la que al menos uno de los compuestos terapéuticos es una base, una sal de una base, o un compuesto anfótero, o una sal de un compuesto anfótero, y al menos 70% se disuelve a partir de la formulación para tragar en 180 segundos en el aparato 2 de disolución de la USP con 900 ml de ácido clorhídrico 0,0033 N a 30 rpm y 37°C.

30 En otro aspecto de la presente invención se proporciona una forma de dosificación que comprende una formulación para tragar que comprende un compuesto terapéutico que es una base, una sal de una base, o un compuesto anfótero, o una sal de un compuesto anfótero, y uno o más agentes de modulación del pH, en la que al menos un agente de modulación del pH es un carbonato en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% en peso de la formulación para tragar, y en la que al menos aproximadamente 70% del compuesto terapéutico se disuelve a partir de la formulación para tragar en 180 segundos en el aparato 2 de disolución de la USP con 900 ml de ácido clorhídrico 0,0033 N a 30 rpm y 37°C.

35 La forma de dosificación puede ser un comprimido, cápsula, polvo, pastilla, pasta, coloide, gel o masa fundida. La forma de dosis puede estar opcionalmente en una forma masticable.

40 La forma de dosificación de la presente invención puede ser un comprimido revestido, no revestido y/o en capas. Los revestimientos adecuados incluyen revestimientos a base de polímero soluble en agua, tales como povidona o hipromelosa. Los polímeros del revestimiento adecuados también pueden ser un derivado de celulosa (acetotalato de celulosa, ftalato de hipromelosa), o un derivado de un polímero acrílico (copolímero de ácido metacrílico).

45 Opcionalmente, la forma de dosificación se puede revestir con gelatina.

La forma de dosificación puede contener uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.

50 En una forma de realización, la forma de dosificación es una forma de dosificación de liberación en múltiples fases que contiene un compuesto terapéutico adicional que tiene una disolución menor que 70% en 180 segundos en el aparato 2 de disolución de la USP con 900 ml de ácido clorhídrico 0,0033 N a 30 rpm y 37°C.

55 Las formulaciones para tragar de la presente invención se pueden fabricar mezclando los ingredientes simultánea o secuencialmente, y convirtiéndolos después en una unidad de dosificación tal como un comprimido, cápsula, oblea, o similar.

Los comprimidos de la presente invención se pueden fabricar, por ejemplo, mediante compresión directa o granulación y compresión.

60 La presente invención comprende además un método para la mejora o prevención de los síntomas asociados con una enfermedad o trastorno, incluyendo dolor, fiebre, malestar, migraña, náusea, insomnio, trastornos del sueño, rinitis alérgica, atopía y disfunción eréctil en un sujeto, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una formulación para tragar que comprende un compuesto terapéutico que es una base, una sal de una base, o un compuesto anfótero, o una sal de un compuesto anfótero, y uno o más agentes de modulación del pH, en la que al menos uno de los agentes de modulación del pH es un carbonato en una cantidad entre 1% y 50% en peso de la formulación para tragar, teniendo el compuesto terapéutico una disolución potenciada a partir de la formulación para

65

tragar, siendo la administración durante un tiempo y en condiciones para prevenir o mejorar los síntomas de la afección.

5 Las afecciones contempladas en la presente memoria incluyen cualquier afección asociada con una enfermedad o trastorno que necesite tratamiento. Las afecciones incluyen, pero no se limitan a, afecciones asociadas con dolor y/o fiebre, con el sistema nervioso central, sistema alimentario, sistema cardiovascular, sistema musculoesquelético, sistema respiratorio, alergia y sistema inmune, y sistema genitourinario, infecciones microbianas, afecciones que requieran tratamiento hormonal y esteroideo, y afecciones asociadas con el metabolismo.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para el manejo de una afección en un sujeto que experimenta la afección o que se prevé que experimentará la afección, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto un sistema de suministro oral que comprende un compuesto terapéutico que es una base, una sal de una base, un compuesto anfótero, o una sal de un compuesto anfótero, para tratar la afección, y uno o más agentes de modulación del pH, en el que al menos uno de los agentes de modulación del pH es un carbonato en una cantidad entre 1% y 50% en peso de la formulación para tragar, teniendo el compuesto terapéutico una disolución potenciada a partir de la formulación para tragar, siendo la administración durante un tiempo y en condiciones para prevenir o mejorar los síntomas de la afección.

15 Estos métodos pueden implicar también que la forma de dosificación oral tenga uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 Como se menciona anteriormente, la presente invención se extiende a aplicaciones humanas, veterinarias y de cría de ganado.

25 La presente invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

El paracetamol se usa ampliamente como un marcador para el vaciado gástrico y la absorción de fármacos de solubilidad elevada y de gran permeabilidad. Junto con la escintigrafía, el paracetamol es reconocido como el patrón de oro para medir velocidades de absorción. En un estudio sobre comprimidos de paracetamol absorbidos rápidamente en 26 sujetos humanos sanos en ayunas llevado a cabo por el solicitante, se estableció una correlación *in vitro-in vivo* (IVIVC) entre la AUC<sub>10</sub> ( $R^2 = 0,951$ ) y AUC<sub>20</sub> ( $R^2 = 0,911$ ) para el paracetamol y el % de fármaco disuelto *in vitro* en 180 segundos en el aparato 2 de la USP con 900 ml de ácido clorhídrico 0,0033 N a 30 rpm y 37°C. Esta cantidad de medio de disolución contiene 3 milimoles de ácido clorhídrico.

30 A partir de estas correlaciones, se estableció como el comportamiento de disolución diana para formulaciones diseñadas para la absorción rápida una velocidad de disolución *in vitro* diana de 70% disuelto en 180 segundos en el aparato 2 de disolución de la USP con 900 ml de ácido clorhídrico 0,0033 N a 30 rpm y 37°C.

35 En cada uno de los ejemplos a continuación, excepto que se especifique de otro modo, todas las formulaciones son formulaciones de compresión directa preparadas mezclando los ingredientes antes de la compresión. La formulación 1 es siempre el ejemplo comparativo que no contiene carbonato. Todas las otras formulaciones contienen carbonato según la presente invención.

40 Debe apreciarse que la adición de una base tal como carbonato, según la actual invención, aumenta sustancialmente la disolución de los agentes activos básicos ejemplificados. Para aquellos compuestos en los que la adición de carbonato solo no proporciona una disolución adecuada, sorprendentemente la adición de ácido mejoró significativamente la disolución.

45 El Ejemplo 1 es una base; los Ejemplos 2-4 son sales de bases, y el Ejemplo 5 es la sal de un compuesto anfótero.

50 **Ejemplo 1 Un compuesto básico**

Tabla 1 Formulaciones de zolmitriptán

Formulación	1	2
Bicarbonato de sodio (mg)	0	50
Celulosa microcristalina (mg)	110,3	97,1
Glicolato de almidón sódico (mg)	6	10
Ácido cítrico anhídrido (mg)	0	38,4
Zolmitriptán (mg)	2,5	2,5
Estearato de magnesio (mg)	1,2	2
Carbonato (%)	0	25
Total (mg)	120	200

55

Tabla 2 Disolución de zolmitriptán

Formulación	% de disol. a 90 s	% de disol. a 120 s	% de disol. a 180 s
1	35,5	42,3	51,7
2	95,1	97,3	98,9

**Ejemplo 2 Una sal de un compuesto básico**

5

Tabla 3 Formulaciones de citrato de sildenafilo

Formulación	1	2	3	4*
Bicarbonato de sodio (mg)	0	50	0	50
Bicarbonato de potasio (mg)	0	0	50	0
Celulosa microcristalina (mg)	370	320	280	255
Croscarmelosa sódica (mg)	25	25	25	35
Citrato de sildenafilo (mg)	100	100	140	140
Estearato de magnesio (mg)	5	5	5	5
Povidona K-30 (mg)	0	0	0	4,4
Carbonato (%)	0	10	10	10,2
Total (mg)	500	500	500	489,4

\*La Formulación 4 se preparó mediante granulación en húmedo como se explica a continuación

Tabla 4 Disolución de citrato de sildenafilo

10

Formulación	% de disol. a 90 s	% de disol. a 120 s	% de disol. a 180 s
1	13,2	15,2	18,2
2	>99	>99	>99
3	89,5	93,5	97,3
4	94,4	97,5	>99

Tabla 5 Formulación 4 para una granulación de citrato de sildenafilo

Nº	Ingrediente	mg/comprimido
Parte 1		
1	Citrato de sildenafilo	140
2	Celulosa microcristalina	205
3	Croscarmelosa sódica	20
4	Povidona K-30 (PVP)	4,4
5	Agua	-----
Parte 2		
5	Bicarbonato de sodio	50
6	Croscarmelosa sódica	15
7	Celulosa microcristalina	50
8	Estearato de magnesio	5

15 Procedimiento

Parte 1

20

A. Preparar una disolución al 1,3% p/p de 4 en 5.

B. Mezclar 1, 2 y 3.

25

C. Pulverizar A sobre B en una granuladora o mezcladora para producir un gránulo adecuado para la compresión.

D. Secar el apartado C a 50°C hasta un contenido de humedad de ~3%.

E. Tamizar el apartado D a través de un tamiz de 850 micrómetros.

30 Parte 2

F. Tamizar los ingredientes 5-7 a través de un tamiz de 250 micrómetros.

G. Mezclar la Parte 1 con F.

- H. Tamizar el ingrediente 8 a través de un tamiz de 250 micrómetros.
- I. Mezclar G con H.
- J. Comprimir.

5 **Ejemplo 3 Una sal de un compuesto básico**

Tabla 6 Formulaciones de tartrato de zolpidem

Formulación	1	2	3
Tartrato de zolpidem (mg)	10	10	10
Bicarbonato de sodio (mg)	0	50	50
Celulosa microcristalina (mg)	178	83	89,6
Glicolato de almidón sódico (mg)	10	10	10
Ácido tartárico 99% (mg)	0	45	0
Ácido cítrico anhídrido (mg)	0	0	38,4
Estearato de magnesio (mg)	2	2	2
Carbonato (%)	0	25	25
Total (mg)	200	200	200

10 **Tabla 7 Disolución de tartrato de zolpidem**

Formulación	% de disol. a 90 s	% de disol. a 120 s	% de disol. a 180 s
1	49,4	55,8	62,3 20
2	89,4	91,8	92,6
3	94,4	95,9	96,1

**Ejemplo 4 Una sal de un compuesto básico**

15 **Tabla 8 Formulaciones de hidrocloreuro de ondansetrón**

Formulación	1	2
Bicarbonato de sodio (mg)	0	20
Celulosa microcristalina (mg)	180	140
Crospovidona (mg)	10	10
Glicina (mg)	0	18
Hidrocloreuro de ondansetrón (mg)	8	10
Estearato de magnesio (mg)	2	2
Carbonato (%)	0	10
Total (mg)	200	200

Tabla 9 Disolución de hidrocloreuro de ondansetrón

Formulación	% de disol. a 90 s	% de disol. a 120 s	% de disol. a 180 s
1	36,5	44,7	55,3
2	73,0	80,6	87,9

20

**Ejemplo 5 Una sal de un compuesto anfótero**

Tabla 10 Formulaciones de dihidrocloreuro de cetirizina

Formulación	1	2	3
Dihidrocloreuro de cetirizina (mg)	10	10	10
Bicarbonato de sodio (mg)	0	20	6
Celulosa microcristalina (mg)	178	158	172
Crospovidona (mg)	10	10	10
Estearato de magnesio (mg)	2	2	2
Carbonato (%)	0	10	3
Total (mg)	200	200	200

25

Tabla 11 Disolución de dihidrocloreuro de cetirizina

Formulación	% de disol. a 90 s	% de disol. a 120 s	% de disol. a 180 s
1	27,7	36,8	47,8
2	73,9	79	84,1

Formulación	% de disol. a 90 s	% de disol. a 120 s	% de disol. a 180 s
3	75,5	79,6	82,9

**Bibliografía**

- 5 Grattan *et al.*, Eur. J. Pharm. Biopharm 49(3):225-229, 2000  
 Jaronsinski P F e Hirschfeld S, N. Eng. J. Med. 325:1315-1316, 1991  
 Neuvonen, P. J. y Kivisto, K. T., Clin Pharmacokinet. 27 (2) 120-8, 1994

## REIVINDICACIONES

1. Formulación para tragar que comprende:
- 5 a) un compuesto terapéutico que es una base, una sal de una base, o un compuesto anfótero, o una sal de un compuesto anfótero,
- 10 b) uno o más agentes de modulación del pH en la que por lo menos un agente de modulación del pH es bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio en una cantidad que neutralizará 0,01 a 9,0 milimoles de ácido clorhídrico y está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% en peso de la formulación para tragar, siendo la cantidad de dicho bicarbonato de 1 a 199 mg por comprimido, y
- 15 c) un agente de absorción de agua,
- 15 en la que por lo menos aproximadamente 70% del compuesto terapéutico se disuelve a partir de la formulación para tragar en 180 segundos en el aparato de disolución 2 de la United States Pharmacopeia (USP) con 900 ml de ácido clorhídrico 0,0033 N a 30 rpm y 37°C.
- 20 2. Formulación según la reivindicación 1, que comprende dos o más compuestos terapéuticos (a).
3. Formulación según la reivindicación 1 o 2, en la que por lo menos aproximadamente 90% del compuesto terapéutico se disuelve a partir de la formulación para tragar en 180 segundos en el aparato de disolución 2 de la United States Pharmacopeia (USP) con 900 ml de ácido clorhídrico 0,0033 N a 30 rpm y 37°C.
- 25 4. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el bicarbonato es bicarbonato de sodio.
5. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende por lo menos un ácido farmacéuticamente aceptable como un agente de modulación del pH adicional.
- 30 6. Formulación según la reivindicación 5, en la que el ácido farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido málico, ácido fumárico, ácido metatartárico, ácido adípico, citrato ácido de sodio, citrato ácido de potasio, citrato de glicina, tartrato ácido de potasio, tartrato ácido de sodio, ácido aspártico, ácido glutámico, glicina, leucina, tirosina, triptófano, fumarato de glicina, hidrocloreuro de glicina, monofosfato de glicina, y combinaciones de los mismos.
- 35 7. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el agente de absorción de agua (c) se selecciona de entre polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, almidón, derivados de almidón, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, hidroxipropilmetilcelulosa, ácido algínico, alginato sódico, sulfato de calcio, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dióxido de silicio coloidal, docusato sódico, goma guar, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, poliacrilina potásica, celulosa microcristalina silicificada, óxido de magnesio, tragacanto, manitol, sorbitol, xilitol, sacarosa, lactosa, fructosa, maltosa, polietilenglicol, aminoácidos, ciclodextrina, urea y/o polivinilpirrolidona (povidona, PVP).
- 40 8. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el compuesto terapéutico (a) se selecciona de entre el grupo que consiste en analgésicos tales como opiáceos y análogos de opiáceos, antipiréticos, agentes contra la migraña, sedantes, hipnóticos, agentes contra la ansiedad, agentes antipsicóticos, antidepresivos, anticonvulsivos, antieméticos, agentes contra las náuseas, expectorantes, antitusivos y descongestionantes, broncodilatadores, antihistaminas y agentes contra la alergia, antidiarreicos, antiespasmódicos y agentes de motilidad, agentes para la hiperacidez, el reflujo y la úlcera, antibióticos, antivirales y antifúngicos, agentes desintoxicantes, y agentes utilizados en dependencia/abstinencia de drogas, y agentes para la disfunción eréctil.
- 45 9. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el compuesto terapéutico se selecciona de entre el grupo que consiste en zolmitriptán, zolpidem, ondansetrón, sildenafil, pseudoefedrina, dextrometorfano, clorfeniramina, difenhidramina y cetirizina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 50 10. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, que comprende un ácido farmacéuticamente aceptable en una cantidad hasta 50% en peso de la formulación para tragar.
- 60 11. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su utilización en mejorar los síntomas asociados a una enfermedad o un trastorno.