

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 087**

51 Int. Cl.:

A61K 9/19 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 38/11 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2011 PCT/EP2011/054699**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2011 WO11120904**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2011 E 11711321 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2552418**

54 Título: **Composición farmacéutica de disolución rápida**

30 Prioridad:

29.03.2010 IN 743DE2010

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2017

73 Titular/es:

**FERRING B.V. (100.0%)
P.O. Box 3129 2130 KC Polarisavenue 144
2132 JX Hoofddorp**

72 Inventor/es:

**GUPTA, SHWETA;
AHUJA, VARINDER;
GUNJIKAR, TEJAS y
WANNERBERGER, KRISTIN**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 643 087 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

Composición farmacéutica de disolución rápida

5 **Campo de la invención**

La invención objeto se refiere a un envase de blíster sellado que comprende una composición farmacéutica de disolución rápida, y a un procedimiento para preparar dicho envase de blíster sellado.

10 **Antecedentes de la invención**

Se conocen bien formas de dosificación farmacéuticas de disolución rápida que están diseñadas para liberar un principio activo en la cavidad bucal y pueden usarse para administrar una amplia variedad de fármacos (Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 21(6): 433-475 (2004); Seager H. (1998), J. Phar. Pharmacol 50:375-382; Bandari *et al.* (enero de 2008), Asian Journal of Pharmaceutics 2-11).

En una forma de dosificación de disolución rápida, puede atraparse físicamente un fármaco en una matriz compuesta, por ejemplo, por manitol y gelatina de pescado (documentos EP 1501534; EP1165053), almidón modificado (documento US6509040), pululano en combinación con un aminoácido (documento EP1803446) o maltodextrina en combinación con sorbitol (documento US2004/0228919). La disolución, suspensión o dispersión del fármaco y el material portador pueden introducirse en cavidades del blíster, congelarse y después liofilizarse. Sin embargo, las formas de dosificación producidas de esta manera son en su mayoría frágiles y quebradizas, tienen una resistencia física limitada y no pueden soportar ninguna presión. Además, las unidades de dosificación así producidas son difíciles de envasar y desensasar.

25 **Sumario de la invención**

La invención objeto proporciona nuevas composiciones farmacéuticas orales de disolución rápida en una forma de dosificación unitaria sólida, concretamente liofilizados orales (también denominados comprimidos bucodispersables). Las formas de dosificación de disolución rápida de la invención tienen, por un lado, una resistencia a la tracción relativamente alta (es decir, la fuerza requerida para romper un comprimido en una prueba de flexión de tres puntos) y, por otro lado, un tiempo de disgregación/disolución rápido. Esta resistencia a la tracción relativamente alta permite, entre otros, retirar fácilmente la composición de su recipiente, concretamente un envase de blíster sellado, sin disgregación. La forma de dosificación unitaria de la invención puede manejarse normalmente de manera similar a la de un comprimido compacto convencional, produciéndose disgregación solamente tras el contacto con un líquido acuoso o con saliva dentro de la boca.

La presente invención proporciona un envase de blíster sellado. En una realización, la presente invención proporciona el envase de blíster sellado según la reivindicación 1 que comprende, en depresiones del envase de blíster, una composición farmacéutica que comprende una matriz que porta un principio farmacéuticamente activo, disolviéndose la matriz rápidamente en un medio acuoso o saliva, comprendiendo dicha matriz levano.

La composición farmacéutica de la invención es única porque tiene, por un lado, una resistencia a la tracción relativamente alta y, por otro lado, una disolución rápida en un medio acuoso o en saliva.

La resistencia a la tracción relativamente alta permite el manejo de la composición de manera similar a la de un comprimido compacto normal que incluye, en particular, retirada de un envase de blíster sellado, sin riesgo de dañar la forma de dosificación entre los dedos. A pesar de esta resistencia a la tracción, la composición de la invención se disgrega rápidamente cuando se pone en contacto con un medio acuoso o con saliva, en particular la composición se disgrega rápidamente cuando se toma por vía oral. La disgregación en un medio acuoso o en la cavidad bucal tras el consumo (donde se disgrega tras el contacto con la saliva) es de al menos el 80 % en el plazo de 10 segundos, a veces menos de 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o incluso 1 segundo.

Por consiguiente, la composición farmacéutica tiene una resistencia a la tracción de manera que permite al consumidor manejar de la composición (en una forma de dosificación unitaria) de manera similar a la de un comprimido compacto, teniendo la composición farmacéutica normalmente una resistencia a la tracción que oscila entre aproximadamente 0,05 y 1,6 N/mm².

La composición farmacéutica se obtiene sublimando un disolvente (por ejemplo, agua) en un procedimiento de criodesecación de una preparación líquida que comprende el principio activo y el/los agente(s) de formación de matriz en disolución. Se introducen cantidades de dosificación unitarias de la preparación líquida en depresiones y entonces se lleva a cabo la sublimación mediante criodesecación, obteniendo de ese modo (después de la sublimación) una composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria sólida. Las depresiones son las de un envase de blíster abierto, y tras la etapa de sublimación mediante criodesecación, y de ese modo la formación de la forma de dosificación unitaria sólida de la composición en la depresión, se coloca una película o lámina de sellado sobre las depresiones para formar un envase de blíster sellado.

En una segunda realización, la invención proporciona además el procedimiento según la reivindicación 9 para preparar el envase de blíster sellado de la invención, procedimiento que comprende, entre otros, sublimar un disolvente de la preparación líquida que comprende el principio farmacéuticamente activo y levano en el disolvente mediante criodesecación.

Descripción detallada de la invención

La invención objeto proporciona un envase de blíster sellado que comprende una composición farmacéutica bucodispersable de disolución rápida, preparada y proporcionada en una forma de dosificación unitaria sólida, es decir, un liofilizado oral, que comprende un principio activo y uno o más excipientes. Al menos uno de los excipientes, normalmente el agente de formación de matriz principal es el polisacárido levano.

Los siguientes son algunos de los términos usados anteriormente y a continuación en esta memoria descriptiva de patente y las reivindicaciones:

Los términos "*principio activo*" o "*principio farmacéuticamente activo*" se usarán de manera intercambiable en el presente documento.

El término "*composición farmacéutica*" y "*composición*" se usan de manera intercambiable en el presente documento para referirse a una composición farmacéutica de la invención.

El término "*forma de dosificación unitaria*" o "*forma de dosificación*" se usará en el presente documento para referirse a dicha composición que se formula con una cantidad de principio activo farmacéutico (API) en una dosis para la administración como una única dosis a un individuo objetivo. La forma de dosificación unitaria puede adaptarse, dependiendo de la naturaleza del principio activo, la indicación, la fase de la enfermedad y otros diversos factores conocidos *per se* para administraciones diarias de una, dos o tres veces o cualquier otro número.

El término "*que porta*" debe entenderse que abarca cualquier forma de interacción entre un principio activo y la matriz que permita que la matriz soporte y/o contenga una cantidad de principio activo y lo libere al medio acuoso o a la saliva tras la disgregación de la matriz.

El término "*matriz*" debe entenderse que indica un medio portador sólido para un principio activo. La matriz comprende uno o más excipientes. Los excipientes que forman la matriz pueden denominarse en el presente documento, a veces, como "*agentes de formación de matriz*" y cada uno de dichos agentes como "*agente de formación de matriz*".

El término "*una red de matriz abierta*" debe entenderse que abarca una matriz de material portador hidrosoluble o dispersable en agua (agente(s) de formación de matriz) que tiene intersticios dispersados por la misma. La matriz se disgrega rápidamente tras el contacto con una disolución acuosa o con saliva.

En una realización, el levano es el único agente de formación de matriz en la composición. En otra realización, uno o más agentes secundarios de formación de matriz pueden estar presentes en la composición.

Los ejemplos no limitativos de azúcares, alcoholes de azúcar, monosacáridos, disacáridos, trisacáridos, polisacáridos, proteínas, aminoácidos, gomas y similares, que son útiles como agentes secundarios de formación de matriz, incluyen sin limitación, manitol, trehalosa, rafinosa, inositol, pululano, sacarosa, lactosa, dextrosa, eritritol, xilitol, lactitol, maltitol, isomaltosa, alanina, arginina, treonina, glicina, cisteína, serina, histidina, valina, prolina, lisina, asparagina, glutamina, ribosa, glucosa, galactosa, fructosa, maltosa, maltotriosa, goma guar, goma xantana, goma tragacanto, Veegum etc.

Generalmente, el resto de la formulación puede ser matriz. Por tanto, el porcentaje de la matriz de levano puede aproximarse al 100 %. La cantidad del agente de formación de matriz secundario útil según la presente invención puede oscilar entre aproximadamente el 0 y aproximadamente el 90 %.

En una realización de la invención, el levano es el principal agente de formación de matriz en la composición. En otra realización, la composición comprende además manitol o rafinosa o trehalosa o combinaciones de los mismos como agente de formación de matriz secundario.

En una realización, levano es el agente de formación de matriz, que comprende el 10-99,99 % de todo el peso de la composición. En otra realización, el levano comprende el 30-75 % de todo el peso de la composición. En aún otra realización, el levano comprende el 40-70 % de todo el peso de la composición. En aún otra realización, el levano comprende el 50-65 % de todo el peso de la composición.

En otras realizaciones, se usan manitol o trehalosa o rafinosa o combinaciones de los mismos como agentes de formación de matriz secundarios, que comprenden el 0-89,99 % de todo el peso de la composición. En una

realización, estos agentes secundarios de formación de matriz comprenden el 15-50 % de todo el peso de la composición. En otra realización, estos agentes secundarios de formación de matriz comprenden el 25-50 % de todo el peso de la composición.

5 Por tanto, una composición de la invención puede ser una que comprende levano como agente principal de formación de matriz y manitol o trehalosa o rafinosa (o combinaciones de los mismos) como agente de formación de matriz secundario, constituyendo el levano el 10-99,99 % (todos los % de los componentes están en p/p, significando el peso del componente mencionado del peso de todos los constituyentes de la composición combinados), y constituyendo el agente de formación de matriz secundario el 0-89,99 %, normalmente el 25-50 %.

10 El contenido del principio activo puede ser normalmente (pero no exclusivamente) de hasta el 90 % de toda la composición, normalmente en el intervalo del 0,01-70 % dependiendo de la naturaleza del principio activo. En una realización, el principio activo comprende el 0,01-1 % de todo el peso de la composición. En otra realización, el principio activo comprende el 0,5-2 % de todo el peso de la composición. En aún otra realización, el principio activo comprende el 5-30 % de todo el peso de la composición. En otras realizaciones, el principio activo comprende el 20-

15 40 % de todo el peso de la composición. En aún otras realizaciones, el principio activo comprende el 60-90 % de todo el peso de la composición.

En una realización, la composición de la invención no contiene gelatina de pescado. En otra realización, la composición de la invención no contiene un almidón modificado. En otra realización, la composición de la invención no contiene pululano en combinación con un aminoácido. En otra realización, la composición de la invención no contiene maltodextrina en combinación con sorbitol.

20

“*Tiempo de disgregación*” y “*tiempo de disolución*” se usan de manera intercambiable en el presente documento y debe entenderse que significan el tiempo necesario para disolver o disgregar la composición de la invención en una disolución acuosa o con saliva dentro de la cavidad bucal.

25

“*Tiempo de disolución oral*” tal como se usa en el presente documento debe entenderse que significa el tiempo necesario para disolver la composición de la invención en la cavidad bucal.

30 “*Disgregación/disolución rápida*” tal como se en el presente documento debe entenderse que abarca una disgregación de al menos el 80 % de la composición de la invención, normalmente el 90 % y más normalmente el 100 % de la composición en un medio acuoso o en saliva (en la cavidad bucal) en el plazo de 10 segundos y a veces incluso en el plazo de 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 segundo.

35 Ejemplos de *un medio acuoso* tal como se usa en el presente documento son agua o un tampón (por ejemplo, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de dipotasio, hidrogenofosfato de sodio) o saliva artificial tal como se describe por Morjaria *et al.* (mayo de 2004), Dissolution Technologies 12 - 15.

40 *Saliva* tal como se usa en el presente documento se refiere a la saliva en la cavidad bucal de un mamífero, en particular de un humano.

45 “*Resistencia a la tracción*” tal como se usa en el presente documento debe entenderse que es la fuerza requerida para romper un comprimido, que se mide mediante la prueba de flexión de tres puntos, en la que el comprimido se somete a una tensión de flexión (Mohd *et al.* (2002), Drug Development and Industrial Pharmacy 28(7):809-813).

En una realización, una composición farmacéutica de la invención tiene una resistencia a la tracción en el intervalo de aproximadamente 0,05-1,6 N/mm². En otra realización, una composición farmacéutica de la invención tiene una resistencia a la tracción en el intervalo de aproximadamente 0,15-1,4 N/mm². En aún otra realización, una composición farmacéutica de la invención tiene una resistencia a la tracción en el intervalo de aproximadamente 0,3-0,85 N/mm².

50

Se prevé que una composición farmacéutica de la invención tenga una velocidad de disgregación/disolución rápida de manera que al menos el 80 % de la composición se disuelva en un medio acuoso o en saliva en el plazo de 10 segundos. En una realización, una composición farmacéutica de la invención tiene una velocidad de disgregación/disolución rápida de manera que al menos el 90 % de la composición se disuelve en un medio acuoso o en saliva en el plazo de 10 segundos.

55

En una realización, una composición farmacéutica de la invención tiene una resistencia a la tracción en el intervalo de aproximadamente 0,05-1,6 N/mm² y una velocidad de disgregación/disolución rápida de manera que al menos el 80 % de la composición se disuelve en un medio acuoso o en saliva en el plazo de 10 segundos.

60

En otra realización, la composición farmacéutica tiene una resistencia a la tracción que oscila entre aproximadamente 0,15 y 1,4 N/mm² y una velocidad de disgregación/disolución rápida de manera que al menos el 80 % de la composición se disuelve en un medio acuoso o en saliva en el plazo de 10 segundos.

65

En otra realización, la composición farmacéutica tiene una resistencia a la tracción que oscila entre

aproximadamente 0,3 y 0,85 N/mm² y una velocidad de disgregación/disolución rápida de manera que al menos el 80 % de la composición se disuelve en un medio acuoso o en saliva en el plazo de 10 segundos.

5 En una realización, una composición farmacéutica de la invención tiene una resistencia a la tracción en el intervalo de aproximadamente 0,05-1,6 N/mm² y una velocidad de disgregación/disolución rápida de manera que al menos el 90 % de la composición se disuelve en un medio acuoso o en saliva en el plazo de 10 segundos.

10 En otra realización, la composición farmacéutica tiene una resistencia a la tracción que oscila entre aproximadamente 0,15 y 1,4 N/mm² y una velocidad de disgregación/disolución rápida de manera que al menos el 90 % de la composición se disuelve en un medio acuoso o en saliva en el plazo de 10 segundos.

15 En otra realización, la composición farmacéutica tiene una resistencia a la tracción que oscila entre aproximadamente 0,3 y 0,85 N/mm² y una velocidad de disgregación/disolución rápida de manera que al menos el 90 % de la composición se disuelve en un medio acuoso o en saliva en el plazo de 10 segundos.

20 La red de matriz abierta permite que un líquido entre en la forma de dosificación a través de los intersticios y que penetre a través de su interior. La permeación de medios acuosos (tales como saliva, agua, etc.) expone el material portador de tanto el interior como el exterior de la forma de dosificación a la acción de los medios acuosos o la saliva mediante lo cual la red de material portador se disgrega/disuelve rápidamente.

25 La estructura de matriz abierta es de naturaleza porosa y potencia la disgregación de la forma de dosificación en comparación con formas de dosificación farmacéuticas en forma sólida comunes tales como comprimidos (granulados y compactos), pastillas, cápsulas, supositorios y pesarios. Una rápida disgregación da como resultado una liberación rápida del principio activo portado por la matriz.

En la invención objeto, el material portador de la red de matriz abierta es levano.

30 El levano (también denominado fermento, levulosano, polifruetosano, polifruetosa y polilevulano) es un polímero de fructosa C₆H₁₂O₆. El levano es un polisacárido con uniones β-(2->6) entre los anillos de fructosa en donde los números describen los átomos de carbono en el anillo de fructosa que están unidos y la β describe la relación estereoquímica. Los levanos también se han descrito como fructanos en los que la unión glucosídica predominante entre las unidades monoméricas de D-fructofuranósido es β-(2->6). Los levanos se producen generalmente por microorganismos y no se producen como compuestos de alto peso molecular en plantas. Pueden producirse algunos levanos de bajo peso molecular que tienen un peso molecular de menos de 100.000 Dalton en pastos.

35 "Levano" tal como se usa en el presente documento debe entenderse que abarca levano derivado de cualquier fuente tal como pero sin limitarse a *A. indicus*, *A. versicolor*, *Acetobacter suboxydans*, *Achromobacter spp.*, *Actinomyces sp.*, *Actinomyces viscosus*, *Aerobacter aerogenes*, *Aerobacter levanicum*, *Aspergillus sydowi*, *Azotobacter chroococcum*, *Bacillus polymyxa*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus macerans*, *Bacillus megatherium*, *Bacillus mesentericus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus vulgatus*, *Corynebacterium laevaniformans*, *Erwinia herbicola*, *Gluconobacter oxydans*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Odontomyces viscosus*, *Phytobacterium vitrosium*, *Phytomonas pruni*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas syringae*, *Pseudomonas prunicola*, *Rothia dentocariosa*, *Serratia kiliensis*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius*, *Xanthomonas campestris*, *Xanthomonas pruni*, *Zymomonas mobilis* etc. En una realización específica, el levano se obtiene de especies de *Zymomonas* y *Bacillus*. En una realización más específica, el levano se obtiene de *Zymomonas mobilis*.

El principio farmacéuticamente activo puede abarcar cualquier principio farmacéutico tal como un fármaco, un compuesto, un péptido, un nucleótido, etc.

50 Ejemplos no limitativos de fármacos que pueden portarse por la red de matriz abierta de la invención objeto son analgésicos, alfabloqueantes, antialérgicos, antiasmáticos, (rinitis alérgica, urticaria crónica), antiinflamatorios, antiácidos, antihelmínticos, agentes antiarítmicos, antiartritis, antibacterianos, antiangustia, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antidiarreicos, antidiuréticos, antiepilépticos, antifúngicos, antigota, antihipertensivos, antiincontinencia, antiinsomnio, antipalúdicos, antimigrañosos, antimuscarínicos, antineoplásicos e
55 inmunosupresores, antiprotozoarios, antirreumáticos, antirritis, antiespasmódicos, antitiroideos, antivirales, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y neurolépticos, betabloqueantes, antihiperplasia benigna (BHP), inotrópicos cardíacos, corticosteroides, antitusivos, citotóxicos, descongestionantes, estasis gástrica diabética, diuréticos, enzimas, antiparkinsonianos, gastrointestinales, antagonistas del receptor de histamina, esterilidad, endometriosis, terapia de reemplazo hormonal, agentes reguladores de lípidos, anestésicos locales, agentes neuromusculares,
60 nitratos y agentes antianginosos, trastornos menstruales, cinetosis, antidolor, antinaúseas, trastornos del movimiento, agentes nutricionales, analgésicos opioides, vacunas orales, proteínas, péptidos y fármacos recombinantes, prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y postoperatorios, inhibidores de la bomba de protones, esquizofrenia, hormonas sexuales y anticonceptivos, trastorno de angustia/convulsiones, disfunción sexual (masculina y femenina), espermicidas, estimulantes, disfunciones de evacuación, medicamentos veterinarios etc.

Los ejemplos específicos no limitativos de estos fármacos son:

Alfabloqueantes: Tamsulosina

- 5 Agentes analgésicos y antiinflamatorios: aspirina, aloxiprina, auranofina, azapropazona, benorilato, diflunisal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno cálcico, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, sulindaco, paracetamol.
- 10 Antiácidos: hidróxido de aluminio, carbonato de magnesio, trisilicato de magnesio, hidrotalcita, dimeticona.
- Antihelmínticos: albendazol, hidroxinaftoato de befenio, cambendazol, diclorofeno, ivermectina, mebendazol, oxamniquina, oxfendazol, embonato de oxantel, praziquantel, embonato de pirantel, tiabendazol.
- 15 Antialérgicos: desloratadina, loratadina, montelukast, montelukast sódico, cetirizina, fexofenadina, ebastina.
- Agentes antiarrítmicos: amiodarona HCl, disopiramida, acetato de flecainida, sulfato de quinidina.
- 20 Agentes antibacterianos: benetamina-penicilina, cinoxacina, ciprofloxacino HCl, claritromicina, clofazimina, cloxacilina, demeclociclina, doxiciclina, eritromicina, etionamida, imipenem, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, rifampicina, espiramicina, sulfabenzamida, sulfadoxina, sulfamerazina, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfafurazol, sulfametoxazol, sulfapiridina, tetraciclina, trimetoprima.
- 25 Anticoagulantes: dicumarol, dipiridamol, acenocumarol, fenindiona.
- Antidepresivos: amoxapina, ciclazindol, maprotilina HCl, mianserina HCl, nortriptilina HCl, trazodona HCl, maleato de trimipramina.
- 30 Antidiabéticos: acetohexamida, clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida, tolazamida, tolbutamida.
- Antidiarreicos: sulfato de atropina, fosfato de codeína, difenoxilato y atropina, difenoxina, clorhidrato de loperamida, sulfasalazina, mesalazina, olsalazina, corticosteroides, prednisolona.
- 35 Antidiuréticos: desmopresina, acetato de desmopresina.
- Antiepilépticos: beclamida, carbamazepina, clonazepam, etotoína, metoína, metsuximida, metilfenobarbitona, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenobarbitona, fenitoína, fensuximida, primidona, sultiamo, ácido valproico.
- 40 Agentes antifúngicos: anfotericina, nitrato de butoconazol, clotrimazol, nitrato de econazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, ketoconazol, miconazol, natamicina, nistatina, nitrato de sulconazol, terbinafina HCl, terconazol, tioconazol, ácido undecenoico.
- 45 Agentes antigota: alopurinol, probenecid, sulfipirazona.
- Agentes antihipertensivos: amlodipina, benidipino, darodipino, dilitazem HCl, diazóxido, felodipino, acetato de guanabenz, indoramina, isradipino, minoxidil, nicardipino HCl, nifedipino, nimodipino, fenoxibenzamina HCl, prazosina HCl, reserpina, terazosina HCl.
- 50 Antiinsomnio: zolpidem.
- Antipalúdicos: amodiaquina, cloroquina, cloroproguanil HCl, halofantrina HCl, mefloquina HCl, proguanil HCl, pirimetamina, sulfato de quinina.
- 55 Agentes antimigrañosos: rizatriptán, mesilato de dihidroergotamina, tartrato de ergotamina, maleato de metisergida, maleato de pizotifeno, succinato de sumatriptán, cafeína.
- Agentes antimuscarínicos: oxibutinina, tolterodina, atropina, benzhexol HCl, biperideno, etopropazina HCl, butilbromuro de hioscina, hiosciamina, bromuro de mepenzolato, orfenadrina, oxifencilimina HCl, tropicamida.
- 60 Agentes antineoplásicos e inmunosupresores: aminoglutetimida, amsacrina, azatiopreno, busulfán, clorambucilo, ciclosporina, dacarbazina, estramustina, etopósido, lomustina, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitozantrona, procarbazona HCl, citrato de tamoxifeno, testolactona.
- 65 Agentes antiprotozoarios: benznidazol, clioquinol, decoquinato, diyodohidroxiquinolina, furcato de diloxanida, dinitolmida, furzolidona, metronidazol, nimorazol, nitrofurazona, ornidazol, tinidazol.

- Antirreumáticos: ibuprofeno, aceclofenaco, acemetacina, azapropazona, diclofenaco sódico, diflunisal, etodolaco, ketoprofeno, indometacina, ácido mefenámico, naproxeno, piroxicam, aspirina, benorilato, auranofina, penicilamina.
- 5 Antirrititis, antiurticaria: cetirizina, fexofenadina, ebastina, loratidina, montelukast.
- Antiespasmódicos: floroglucinol anhidro.
- Agentes antitiroideos: carbimazol, propiltiouracilo.
- 10 Antivirales: aciclovir, clorhidrato de amantadina, famciclovir, zidovudina, didanosina, zalcitabina, foscarnet sódico.
- Ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y neurolépticos: alprazolam, amilobarbitona, barbitona, bentazepam, bromazepam, bromperidol, brotizolam, butobarbitona, carbromal, clordiazepóxido, clorfeniramina, clormetiazol, clorpromazina, clobazam, clonazepam, clotiazepam, clozapina, diazepam, droperidol, etinamato, flunanisona, flunitrazepam, fluopromazina, decanoato de flupentixol, decanoato de flufenazina, flurazepam, haloperidol, lorazepam, lormetazepam, medazepam, meprobamato, metacualona, midazolam, nitrazepam, oxazepam, pentobarbitona, perfenazina fenilefrina, pimozida, proclorperazina, pseudoefedrina HCl, sulprida, temazepam, tioridazina, triazolam, zopiclona.
- 15
- 20 β -bloqueantes: acebutolol, alprenolol, atenolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, pindolol, propanolol.
- Agentes inotrópicos cardíacos: amrinona, digitoxina, digoxina, enoximona, lanatósido C, medigoxina.
- 25 Corticosteroides: beclometasona, betametasona, budesonida, acetato de cortisona, desoximetasona, dexametasona, acetato de fludrocortisona, flunisolida, flucortolona, propionato de fluticasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona.
- Antitusivos: fosfato de codeína, dexometorfano, guaifenesina, folcodina, diamorfina, metadona.
- 30 Citotóxicos: ifosfamida, clorambucilo, melfalán, busulfán, anticuerpos citotóxicos, doxorubicina, epirubicina, plicamicina, bleomicina, metotrexato, citarabina, fludarabina, gencitabina, fluorouracilo, mercaptopurina, tioguanina, vincristina, vinblastina, vindesina, etopósido.
- 35 Descongestionantes: clorhidrato de pseudoefedrina.
- Diuréticos: acetazolamida, amilorida, bendrofluazida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, ácido etacrínico, furosemida, metolazona, espironolactona, triamtereno.
- 40 Enzimas: pancreatina, pepsina, lipasa.
- Epilepsia: gabapentina.
- Agentes antiparkinsonianos: mesilato de bromocriptina, maleato de lisurida, selegilina, parafluoroselegilina, lazabemida, rasagilina, 2-BUMP [N-(2-butil)-N-metilpropargilamina], M-2-PP [N-metil-N-(2-pentil)-propargilamina], MDL-72145 [beta-(fluorometileno)-3,4-dimetoxi-bencenoetanamina], mofegilina, apomorfina, N-propilnoraporfina, cabergolina, metergolina, naxagolida, pergolida, piribedil, ropinirol, tergurida, quinagolida.
- 45
- Agentes gastrointestinales: bisacodilo, cimetidina, cisaprida, difenoxilato HCl, domperidona, metoclopramida, famotidina, loperamida, mesalazina, nizatidina, esomeprazol, metopimazina, pantoprazol, ondansetrón HCl, granisetron, tropisetron, dolasetron, ranitidina HCl, sulfasalazina, lanzoprazol.
- 50
- Antagonistas del receptor de histamina: acrivastina, astemizol, cinarizina, ciclizina, ciproheptadina HCl, dimenhidrinato, flunarizina HCl, loratadina, meclozina HCl, oxatomida, terfenadina, triprolidina.
- 55
- Terapia de reemplazo hormonal: didrogesteron.
- Hipertensión: enalapril.
- 60 Lactancia: ixitocina, agonistas de oxitocina.
- Agentes reguladores de lípidos: bezafibrato, clofibrato, fenofibrato, gemfibrozilo, probucol.
- Anestésicos locales: tetracaína, amiloacaína, benzocaína, bucracaína, bupivacaína, butacaína, butanilacaína, butoxicaína, aminobenzoato de butilo, carticaína, cloroprocaína, cincocaína, clibucaína, clormecaína, coca, cocaína, ciclometacaína, quinisocaína, diperodón, diclocaína, cloruro de etilo, p-piperidinoacetilaminobenzoato de etilo,
- 65

etidocaína, hexilcaína, isobutambén, ketocaína, lignocaína, mepivacaína, meprilcaína, mirtecaína, octacaína, oxetazaína, oxibuprocaína, paretoxicina, pramoxina, prilocaína, procaína, propranocaína, propoxicaína, proximetacaína, ropivacaína, tolicaína, tricaína, trimecaína, vadocaína.

5 Cinetosis: difenhidramina

Agentes neuromusculares: piridostigmina.

10 Nitratos y otros agentes antianginosos: nitrato de amilo, trinitrato de glicerilo, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritrol.

Agentes nutricionales: betacaroteno, vitaminas, tales como vitamina A, vitamina B₂, vitamina D, vitamina E, vitamina K, minerales.

15 Analgésicos opioides: codeína, dextropropioxifeno, diamorfina, dihidrocodeína, meptazinol, metadona, morfina, nalbufina, pentazocina.

20 Vacunas orales: para prevenir o reducir los síntomas de enfermedades tales como gripe, tuberculosis, meningitis, hepatitis, tos ferina, polio, tétano, difteria, malaria, cólera, herpes, fiebres tifoideas, VIH, sida, sarampión, enfermedad de Lyme, diarrea del turista, hepatitis A, B y C, otitis media, dengue, rabia, parainfluenza, rubeola, fiebre amarilla, disentería, legionelosis, toxoplasmosis, fiebre Q, fiebre hemorrágica, fiebre hemorrágica argentina, caries, enfermedad de Chagas, infección de las vías urinarias provocada por *E. coli*, enfermedad neumocócica, paperas, chicungunya, fiebre del heno, asma, artritis reumatoide, carcinomas, coccidiosis, enfermedad de Newcastle, neumonía enzoótica, leucemia felina, rinitis atrófica, erisipela, glosopeda y neumonía porcina, o para prevenir o

25 reducir los síntomas de enfermedades provocadas por especies de *Vibrio*, especies de *Salmonella*, especies de *Bordetella*, especies de *Haemophilus*, *Toxoplasmosis gondii*, *Cytomegalovirus*, especies de *Chlamydia*, especies estreptocócicas, virus de Norwalk, *Escherichia coli*, *Helicobacter pilori*, *Rotavirus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Adenovirus*, virus de Epstein Barr, virus de la encefalitis japonesa, *Pneumocystis carini*, *Herpes simplex*, especies de *Clostridia*, virus sincitial respiratorio, especies de *Klebsiella*, especies de *Shigella*,

30 *Pseudomonas aeruginosa*, *Parvovirus*, especies de *Campylobacter*, especies de *Rickettsia*, *Varicella zoster*, especies de *Yersinia*, virus del río Ross, virus J.C., *Rhodococcus equi*, *Moraxella catarrhalis*, *Borrelia burgdorferi* y *Pasteurella haemolytica*.

35 Disfunciones de evacuación: tamsulosina, cloruro de tropio, tolterodina, oxibutinina.

Proteínas, péptidos y fármacos recombinantes: hormonas e isohormonas recombinantes, citocinas recombinantes, plasminógenos recombinantes, proteína de fusión del receptor de TNF, anticuerpos monoclonales, ácidos nucleicos, oligonucleótidos antisentido, oligonucleótidos, glicoproteínas y moléculas de adhesión.

40 Artritis veterinaria: tepoxalina.

Hormonas sexuales y anticonceptivos: citrato de clomifeno, danazol, desogestrel, etinilestradiol, etinodiol, diacetato de etinodiol, levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona, mestranol, metiltestosterona, noretisterona, enantato de noretisterona, norgestrel, estradiol, estrógenos conjugados, didrogesterona, progesterona, estanozolol,

45 estilboestrol, testosterona, tibolona.

Esquizofrenia: olanzapina, nicergolina.

50 Disfunción sexual: cabergolina, oxitocina, tadalafilo, sildenafil, vardenafilo.

Espermicidas: nonoxinol 9.

Estimulantes: anfetamina, dexanfetamina, dexfenfluramina, fenfluramina, mazindol, pemolina.

55 En una realización específica no limitativa, el principio activo es acetato de desmopresina. En esta realización la forma de dosificación puede usarse para el retraso de la evacuación o en el tratamiento o la prevención de la incontinencia, enuresis primaria nocturna (PNE), diabetes insípida central o nicturia. En una realización, la cantidad de acetato de desmopresina en la composición comprende el 0,01 - 2,00 % p/p. En otra realización, la cantidad de acetato de desmopresina en la composición comprende el 0,04 - 1,00 % p/p.

60 En una realización específica no limitativa, el principio activo es loratadina. En esta realización la forma de dosificación puede usarse, por ejemplo, para el alivio de los síntomas nasales y no nasales de rinitis alérgica y urticaria idiopática crónica. En una realización, la cantidad de loratadina en la composición comprende el 20-40 % p/p. En otra realización, la cantidad de loratadina en la composición comprende aproximadamente el 25-40 % p/p.

65 En una realización específica no limitativa, el principio activo es famotidina. En esta realización la forma de

dosificación puede usarse, por ejemplo, en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlcera duodenal o gástrica, estados hipersecretorios patológicos (por ejemplo, síndrome de Zollinger-Ellison y adenomas endocrinos múltiples). En una realización, la cantidad de famotidina en la composición comprende el 50-90 % p/p. En otra realización, la cantidad de famotidina en la composición comprende el 60 – 90 % p/p.

En una realización específica no limitativa, el principio activo es montelukast sódico. En esta realización la forma de dosificación puede usarse, por ejemplo, en profilaxis y tratamiento crónico de asma, rinitis alérgica y broncoconstricción inducida por ejercicio. En una realización, la cantidad de montelukast sódico en la composición comprende el 5-40 % p/p. En otra realización, la cantidad de montelukast sódico en la composición comprende el 5-30 % p/p.

En una realización específica no limitativa, el principio activo es ondansetrón. En esta realización la forma de dosificación puede usarse, por ejemplo, en la prevención de náuseas y/o vómitos postoperatorios y también en la prevención de náuseas y/o vómitos asociados con quimioterapia y radioterapia contra el cáncer. En una realización, la cantidad de ondansetrón en la composición comprende el 10-30 % p/p. En otra realización, la cantidad de ondansetrón en la composición comprende aproximadamente el 20 % p/p.

Una forma de dosificación farmacéutica de la invención se disgrega, liberando de ese modo el principio activo, tras el contacto con un fluido (un medio acuoso o saliva).

Una forma de dosificación farmacéutica de la invención es una forma de dosificación farmacéutica bucodispersable que se disgrega en la boca en el plazo de 10 segundos o menos.

El término “*bucodispersable*” tal como se usa en el presente documento debe entenderse que abarca una forma de dosificación sólida que se dispersa en la boca en el plazo de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o incluso en el plazo de 1 segundo.

La vía de administración para la forma de dosificación de la invención objeto es la administración oral incluyendo administración bucal y sublingual. En una realización específica, la forma de dosificación se administra por vía sublingual. Las formas de dosificación de la invención también pueden situarse sobre la lengua o contra la mejilla o encía.

Las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención están adaptadas para proporcionar el principio activo a la cavidad bucal. El principio activo puede absorberse a través de la mucosa en el sitio de administración, por ejemplo, mucosa sublingual, y/o de otra forma a través de la cavidad bucal (por ejemplo, a través de la mucosa bucal y/o gingival) y/o del tubo gastrointestinal para la distribución sistémica.

La dosis exacta y el régimen de administración de la forma de dosificación dependerán necesariamente del efecto terapéutico que va a lograrse y puede variar con el principio activo particular, la vía de administración, y la edad y estado del sujeto individual al que se le va a administrar el medicamento. A veces, puede indicarse a los pacientes que tomen dos o cualquier otro número de formas de dosificación unitarias en una única administración o a veces solamente una parte, tal como la mitad o un cuarto de la forma de dosificación unitaria en una única administración.

La forma de dosificación de la invención logra un equilibrio de prestaciones: resistencia a la tracción, estabilidad y rápida disgregación. Se produce mediante tecnología de liofilizado conocida. Se almacena y se envasa en blísteres. La invención logra estos resultados en una única etapa de procesamiento, sin la necesidad de recurrir a múltiples etapas incluyendo granulación.

Además de los componentes comentados anteriormente, la matriz también puede incluir otros excipientes (agentes auxiliares, agentes accesorios) tales como, pero sin limitarse a cargas, agentes de formación de matriz, espesantes (incluyendo pero sin limitarse a goma guar y goma xantana), aglutinantes, diluyentes, lubricantes, agentes de ajuste del pH, agentes protectores, potenciadores de la viscosidad, agentes de empapado, disgregantes no efervescentes, disgregantes efervescentes, tensioactivos, antioxidantes, agentes humectantes, colorantes, agentes aromatizantes, agentes de enmascaramiento del sabor, edulcorantes, conservantes etc.

La composición de la invención puede obtenerse sublimando el disolvente de una preparación líquida que comprende un principio activo, levano y opcionalmente agente(s) de formación de matriz secundario(s) secundario(s) en un disolvente. La preparación líquida se coloca en un molde y se criodeseca, de manera que tras la sublimación, se forma una composición sólida en una unidad de dosificación dentro del molde. El molde está en un envase de blíster abierto mediante lo cual se forma la unidad de dosificación sólida dentro de la depresión del envase de blíster que se sella después mediante una película o lámina de sellado.

El procedimiento comprende introducir cantidades de dosificación unitarias de dicha preparación en depresiones de un envase de blíster abierto; y después sublimar la preparación mediante criodesecación para obtener formas de dosificación sólidas dentro de dichas depresiones.

La sublimación se lleva a cabo mediante criodesecación de la preparación que comprende el principio activo, levano y opcionalmente agente(s) de formación de matriz secundario(s) en un disolvente. En una realización, el disolvente es agua.

5 La invención da a conocer, por tanto, un procedimiento para preparar formas de dosificación de dispersión rápida liofilizando una combinación de un principio activo, levano y opcionalmente agente(s) de formación de matriz secundario(s). La forma de dosificación de dispersión rápida contiene una red del principio activo y el portador levano y opcionalmente el/los agente(s) de formación de matriz secundario(s), habiéndose obtenido la red sublimando disolvente de la preparación líquida que contiene el principio activo, levano y los otros agentes de formación de matriz opcionales. Dicha preparación puede ser una disolución, suspensión o dispersión.

10 Normalmente, se prepara una preparación inicial que comprende un principio activo, levano y opcionalmente agente(s) de formación de matriz secundario(s) en un disolvente, seguido por sublimación. La sublimación se lleva a cabo mediante la criodesecación de la preparación.

15 En un procedimiento de criodesecación, la preparación (en forma líquida) que comprende un principio activo, levano y cualquier otro agente de formación de matriz opcional en un disolvente se introduce en moldes. Cada molde está en un envase de blíster abierto y normalmente contiene una cantidad definida de tal disolución con una cantidad definida de principio activo. Entonces, se congela la preparación en el molde, por ejemplo, haciendo pasar medio de enfriamiento gaseoso sobre el molde. Después de que se haya congelado la preparación, se sublima el disolvente de la misma. La sublimación se lleva a cabo en un criodesecador. En consecuencia, se forma de ese modo una red de matriz abierta de levano opcionalmente junto con otros agentes de formación de matriz incluidos en la disolución, que porta el principio activo.

20 La preparación está contenida en un molde, que está en un envase de blíster abierto, durante el procedimiento de criodesecación para producir una forma sólida en cualquier forma deseada. Antes de la liofilización, el molde puede enfriarse y congelarse (por ejemplo, en un túnel de congelación rápida o en las baldas del liofilizador) usando, por ejemplo, nitrógeno líquido o dióxido de carbono sólido. En una realización, la velocidad de congelación es de desde 0,1 hasta 2 °C/minuto. En otra realización, la velocidad de congelación es de desde 0,5 hasta 1,5 °C/minuto. En aún otra realización, la velocidad de congelación es de desde 10 hasta 260 °C/minuto. En otra realización, la velocidad de congelación es de desde 20 hasta 260 °C/minuto. En una realización adicional, la velocidad de congelación es de desde 20 hasta 160 °C/minuto.

25 Después de la liofilización, las composiciones criodesecadas pueden o bien retirarse del molde si se desea o bien almacenarse allí hasta su uso posterior. Normalmente, cada molde está diseñado de modo que produce una forma de dosificación unitaria de la composición. La composición así obtenida es de dispersión rápida y se disgrega como mucho en el plazo de 10 segundos tras el contacto con un fluido, normalmente en el plazo de menos de 10 segundos.

30 El disolvente es normalmente agua pero puede contener también opcionalmente un codisolvente (tal como un alcohol, por ejemplo, alcohol terc-butílico) para mejorar la solubilidad del producto químico.

35 La composición puede contener un agente de ajuste del pH para ajustar el pH de una disolución a partir de la que se prepara la forma de dosificación dentro del intervalo de desde 2 hasta 10, normalmente desde 3,5 hasta 9,5 o desde 4,5 hasta 8. Pueden usarse ácido cítrico, hidróxido de sodio y carbonato de sodio como agente de ajuste del pH, pero también pueden usarse otros incluyendo ácido clorhídrico y ácido málico. Los agentes de ajuste del pH no volátiles no se retirarán mediante criodesecación u otros procedimientos de sublimación, por lo que pueden estar presentes en el producto final.

40 Cuando se prepara una forma de dosificación de disolución rápida de la invención usando el agente principal de formación de matriz levano sin añadir agentes secundarios de formación de matriz, puede usarse un procedimiento de recocido (cambios de temperatura) durante el procedimiento de liofilización con el fin de suavizar la superficie de la forma de dosificación. Tal etapa de recocido se lleva a cabo solamente para un fin estético y no influye en el tiempo de disolución ni en la resistencia a la tracción de la forma de dosificación resultante. Cuando están presentes agentes de formación de matriz secundarios, no hay necesidad de tal etapa de recocido para suavizar.

45 El molde, en el envase de blíster abierto, puede comprender una serie de depresiones cilíndricas o de otra forma en el mismo, cada una de un tamaño correspondiente al tamaño deseado de una forma de dosificación que va a formarse.

50 En una realización, el molde es una depresión en una lámina de material de tipo película. El material de tipo película puede contener más de una depresión. El material de tipo película puede ser similar al empleado en envases de blíster convencionales que se usan para envasar comprimidos de anticonceptivos orales y formas de medicamento similares. Por ejemplo, el material de tipo película puede estar compuesto por material termoplástico con las depresiones formadas mediante termoformación o formación en frío. Puede usarse película de poli(cloruro de vinilo) como material de tipo película. También pueden usarse laminados de material de tipo película.

Ejemplos

5 La invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos, que no se pretende de ningún modo que limiten el alcance de las invenciones tal como se reivindica.

A. Materiales usados en los ejemplos presentados a continuación

Material	Obtenido de
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	RealBiotech, Corea
Levano (<i>Bacillus spp.</i>)	Montana Polysaccharides, EE. UU
Ácido cítrico	Merck, India
Manitol	Merck, India
Acetato de desmopresina	Fabricado por Polypeptide Labs A/S, y suministrado por Ferring
Loratadina	Ultratech India Ltd
Famotidina	Exim Pharma International, India
Montelukast sódico	MSN Pharma Chem Pvt. Ltd., India
Base de ondansetrón	Cadila Pharma Ltd., India
Goma guar	Merck, India
Lauril sulfato de sodio (SLS)	Merck, India
Goma xantana	SD Fine Chem Ltd., India
Citrato de sodio	Merck, India
Pululano	Hyashibara, Japón
Glicina	Sigma Aldrich
Hidropropilmetilcelulosa (HPMC)	Shin-Etsu Chemical Co. Japón
Metilcelulosa	Shin-Etsu Chemical Co. Japón
Goma tragacanto	Merck, India
Gelatina de pescado	Croda Chemicals Pvt. Ltd, India
Metilparabeno de sodio	Alta Lab Pvt. Ltd., India
Rafinosa	Loba Chemie Pvt. Ltd., India
Trehalosa	Loba Chemie Pvt. Ltd., India
Propilparabeno de sodio	Prayosha Healthcare, India
Hidroxipropil- β -ciclodextrina	Gangwal Chemicals Pvt. Ltd., India
Hidróxido de sodio	Merck, India
Neotame	Nutrasweet, EE. UU
Aroma a fresa	Virginia Dare, EE. UU
Aroma a cereza	Virginia Dare, EE. UU

10 B. *Método para preparar la formulación de placebo* (no según la invención)

- 1) Disolver levano, y otros excipientes, si están presentes, en agua purificada con agitación a de 200 a 500 revoluciones por minuto (rpm).
- 15 2) Opcionalmente ajustar el pH de la disolución usando disolución de ácido cítrico o NaOH.
- 3) Enrasar hasta el volumen final de la disolución usando agua purificada.
- 4) Mezclar la disolución con agitación a de 200 a 500 rpm durante 15 minutos.
- 20 5) Dosificar la disolución en cada cavidad de las láminas de blíster preformadas (normalmente usando una pipeta dispensadora).

6) Congelar los blísteres llenados a una temperatura en el intervalo de -20 a -110 °C.

7) Criodesecar los blísteres en un liofilizador.

5 8) Colocar la lámina de blíster que contiene liofilizados secados sobre la banda portadora perforada de una máquina de envasado de blísteres para transportar las láminas de blíster a través de la estación de sellado de la máquina de envasado.

10 9) Sellar los blísteres con una lámina de tapa y perforar para dar los blísteres finales.

C1. Formulaciones (no según la invención)

15 Se prepararon las siguientes formulaciones usando el método descrito en la sección de método "B" anterior, congelando los blísteres a una velocidad de 0,1-2 °C/minuto en la etapa 6.

Ejemplo – 1

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Levano (<i>Bacillus spp.</i>)	25 mg	100
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

20 Ejemplo – 2

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	25 mg	100
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo – 3

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Levano (<i>Bacillus spp.</i>)	37,5 mg	100
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

25 Ejemplo – 4

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	37,5 mg	100
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo – 5

30

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	18,75 mg	100
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo – 6

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	12,5 mg	100
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

35 Ejemplo – 7

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	18,75 mg	100
Ácido cítrico (5 % p/v)	c.s. hasta pH 4,5	c.s. hasta pH 4,5
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo – 8

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	18,75 mg	99,99
Ácido cítrico (5 % p/v)	c.s. hasta pH 5,0	c.s. hasta pH 5,0

Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-
-----------------	-------------------	---

Ejemplo – 9

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	25 mg	99,99
NaOH 0,1 N	c.s. hasta pH 7,0	c.s. hasta pH 7,0
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

5 Ejemplo – 10

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	25 mg	99,99
NaOH 0,1 N	c.s. hasta pH 8,0	c.s. hasta pH 8,0
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo – 11

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	25 mg	99,99
NaOH 0,1 N	c.s. hasta pH 9,0	c.s. hasta pH 9,0
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

10

Ejemplo - 12

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	18,75 mg	75
Manitol	6,25 mg	25
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

15

Ejemplo - 13

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	12,5 mg	50
Manitol	12,5 mg	50
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

C2. Formulaciones (no según la invención)

20 Se prepararon las siguientes formulaciones usando el método descrito en "B" anteriormente en el presente documento, congelando los blísteres a una velocidad de 20 – 160 °C/minuto en ≤ 4 minutos en la etapa 6.

Ejemplo - 14

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	25 mg	100
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

25 Ejemplo - 15

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	25 mg	99,99
Ácido cítrico (5 % p/v)	c.s. hasta pH 4,5	c.s. hasta pH 4,5
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo - 16

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	16,25 mg	64,99
Manitol	8,75 mg	34,99
Ácido cítrico (5 % p/v)	c.s. hasta pH 4,0	c.s. hasta pH 4,0
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

30

Ejemplo - 17

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	16,25 mg	64,99
Manitol	8,75 mg	34,99
Ácido cítrico (5 % p/v)	c.s. hasta pH 4,5	c.s. hasta pH 4,5
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo - 18

5

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	16,25 mg	64,99
Manitol	8,75 mg	34,99
Ácido cítrico (5 % p/v)	c.s. hasta pH 5,0	c.s. hasta pH 5,0
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo - 19

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	12,5 mg	49,99
Manitol	12,5 mg	49,99
Ácido cítrico (5 % p/v)	c.s. hasta pH 4,5	c.s. hasta pH 4,5
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

10 Ejemplo - 20

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	18,75 mg	74,99
Manitol	6,25 mg	24,99
Ácido cítrico (5 % p/v)	c.s. hasta pH 4,5	c.s. hasta pH 4,5
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo - 21

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	18,75 mg	75,0
Rafinosa	6,25 mg	25,0
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

15

Ejemplo - 22

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	18,75 mg	74,99
Trehalosa	6,25 mg	24,99
Ácido cítrico (5 % p/v)	c.s. hasta pH 4,5	c.s. hasta pH 4,5
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

D. Método para preparar formas de dosificación que contienen desmopresina

20

1) Disolver levano, y otros excipientes, si están presentes, en agua purificada con agitación a de 200 a 500 rpm;

2) Disolver acetato de desmopresina en agua purificada y añadirlo a la disolución preparada en la etapa 1.

25

3) Ajustar el pH de la disolución usando disolución de ácido cítrico (5 % p/v).

4) Enrasar hasta el volumen final de la disolución usando agua purificada.

30

5) Mezclar la disolución con agitación a de 200 a 500 rpm durante 5 - 15 min adicionales.

6) Dosificar la disolución en cavidades de láminas de blíster preformadas (normalmente usando una pipeta dispensadora).

35

7) Congelar los blísteres llenados a una temperatura en el intervalo de -20 a -110 °C.

- 8) Criodesecar los blísteres en un liofilizador.
- 9) Colocar la lámina de blíster que contiene liofilizados secados sobre la banda portadora perforada de la máquina de envasado de blísteres, para transportar las láminas de blíster a través de la estación de sellado de la máquina de envasado.
- 10) Sellar el blíster con una lámina de tapa y perforar para dar los blísteres finales.

E. *Formulaciones de desmopresina*

Se prepararon las siguientes formulaciones de liofilizado de desmopresina usando el método descrito en "D" anteriormente, congelando los blísteres a la velocidad de 0,1-2 °C/minuto o 20-160 °C/minuto en la etapa 7.

Ejemplo - 23

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Acetato de desmopresina equivalente a desmopresina	240 µg	0,63
Levano (<i>Bacillus spp.</i>)	37,5 mg	99,36
Ácido cítrico (5 % p/v)	c.s. hasta pH 4,5	c.s. hasta pH 4,5
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo - 24

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Acetato de desmopresina equivalente a desmopresina	240 µg	1,3
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	18,75 mg	98,7
Ácido cítrico (5 % p/v)	c.s. hasta pH 4,5	c.s. hasta pH 4,5
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo - 25

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Acetato de desmopresina equivalente a desmopresina	240 µg	1,3
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	18,75 mg	98,7
Ácido cítrico (5 % p/v)	c.s. hasta pH 5,0	c.s. hasta pH 5,0
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo - 26

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Acetato de desmopresina equivalente a desmopresina	240 µg	0,95
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	16,25 mg	64,4
Manitol	8,75 mg	34,7
Ácido cítrico (5 % p/v)	c.s. hasta pH 4,5	c.s. hasta pH 4,5
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo - 27

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Acetato de desmopresina equivalente a desmopresina	240 µg	1,26
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	18,75 mg	98,73
Tampón citrato de sodio (2,5 mM)	c.s. hasta pH 4,5	c.s. hasta pH 4,5
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo - 28

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Acetato de desmopresina equivalente a desmopresina	240 µg	1,26

Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	18,75 mg	98,73
Tampón citrato de sodio (5,0 mM)	c.s. hasta pH 4,5	c.s. hasta pH 4,5
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo - 29

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Acetato de desmopresina equivalente a desmopresina	240 µg	0,79
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	19,5 mg	64,48
Manitol	10,5 mg	34,72
Tampón citrato de sodio (5,0 mM)	c.s. hasta pH 4,5	c.s. hasta pH 4,5
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

5 Ejemplo - 30

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Acetato de desmopresina equivalente a desmopresina	60 µg	0,29
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	19,5 mg	64,87
Manitol	10,5 mg	34,93
Ácido cítrico (5 % p/v)	c.s. hasta pH 4,5	c.s. hasta pH 4,5
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo - 31

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Acetato de desmopresina equivalente a desmopresina	25 µg	0,08
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	19,5 mg	64,94
Manitol	10,5 mg	34,97
Ácido cítrico (5 % p/v)	c.s. hasta pH 4,5	c.s. hasta pH 4,5
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

10

Ejemplo - 32

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Acetato de desmopresina equivalente a desmopresina	10 µg	0,03
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	19,5 mg	64,97
Manitol	10,5 mg	34,99
Ácido cítrico (5 % p/v)	c.s. hasta pH 4,5	c.s. hasta pH 4,5
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

F. Método para preparar formas de dosificación que contienen loratadina

15

- 1) Dispersar goma guar en agua purificada con agitación.
- 2) Preparar la disolución de levano y otros excipientes en agua con agitación, y añadir esta disolución en la disolución de goma guar obtenida en la etapa 1 con agitación a 200 - 500 rpm.
- 3) Añadir loratadina a la disolución obtenida en la etapa 2 con agitación continua a 200 - 500 rpm.
- 4) Homogeneizar la suspensión de loratadina durante 10 - 20 minutos para formar una suspensión uniforme.
- 5) Ajustar el pH de la suspensión usando disolución de ácido cítrico (5 % p/v).
- 6) Enrasar hasta el volumen final de la suspensión usando agua purificada.
- 7) Mezclar la suspensión con agitación a de 200 a 500 rpm durante 5 - 15 min adicionales.
- 8) Dosificar la suspensión preparada en cada cavidad de láminas de blíster preformadas con agitación intermedia de la suspensión para mantener la uniformidad.

20

25

30

- 9) Congelar los blísteres llenados a una temperatura en el intervalo de -20 a -110 °C.
- 10) Criodesecar los blísteres en un liofilizador.
- 5 11) Colocar la lámina de blíster que contiene liofilizados secados sobre la banda portadora perforada de la máquina de envasado de blísteres, para transportar las láminas de blíster a través de la estación de sellado de la máquina de envasado.
- 12) Sellar el blíster con una lámina de tapa y perforar para dar los blísteres finales.

10 G. *Formulaciones de loratadina*

Se prepararon las siguientes formulaciones de liofilizado de loratadina usando el método descrito en "F" anteriormente, congelando los blísteres a la velocidad de 0,1-2 °C/minuto o 20-160 °C/minuto en la etapa 9.

15 Ejemplo - 33

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Loratadina	10 mg	28,5
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	25 mg	70,5
Goma guar	0,437 mg	0,01
Ácido cítrico (5 % p/v)	c.s. hasta pH 4,3	c.s. hasta pH 4,3
Agua purificada	c.s. hasta 350 µl	-

20 Ejemplo - 34

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Loratadina	10 mg	35,8
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	17,5 mg	62,6
Goma guar	0,437 mg	0,01
Ácido cítrico (5 % p/v)	c.s. hasta pH 4,8	c.s. hasta pH 4,8
Agua purificada	c.s. hasta 350 µl	-

Ejemplo - 35

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Loratadina	10 mg	35,7
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	17,5 mg	62,4
Goma guar	0,437 mg	0,01
SLS	0,087 mg	0,003
Ácido cítrico (5 % p/v)	c.s. hasta pH 4,8	c.s. hasta pH 4,8
Agua purificada	c.s. hasta 350 µl	-

25 H. *Método para preparar formas de dosificación que contienen famotidina*

- 1) Dispersar goma xantana o goma guar en agua purificada con agitación.
- 2) Disolver levano en la disolución obtenida en la etapa 1 con agitación a 200 - 500 rpm.
- 30 3) Añadir famotidina a la disolución de la etapa 2 con agitación continua a 200 - 500 rpm hasta que se forma una suspensión apropiada.
- 35 4) Homogeneizar la suspensión de famotidina obtenida en la etapa 3 durante 10 min para formar una suspensión uniforme.
- 5) Ajustar el pH de la suspensión usando NaOH 0,1 N.
- 6) Enrasar hasta el volumen final de la suspensión usando agua purificada.
- 40 7) Mezclar la suspensión con agitación a de 200 a 500 rpm durante 5 - 15 min adicionales.
- 8) Dosificar la suspensión preparada en cada cavidad de las láminas de blíster preformadas con agitación intermedia de la suspensión para mantener la uniformidad.
- 45 9) Congelar los blísteres llenados a una temperatura en el intervalo de -20 a -110 °C.

10) Criodesecar los blísteres en un liofilizador

5 11) Colocar la lámina de blíster que contiene liofilizados secados sobre la banda portadora perforada de la máquina de envasado de blísteres, para transportar las láminas de blíster a través de la estación de sellado de la máquina de envasado.

12) Sellar el blíster con una lámina de tapa y perforar para dar los blísteres finales.

10 I. *Formulaciones de famotidina*

Se prepararon las siguientes formas de dosificación bucodispersables de famotidina usando el método descrito anteriormente en "H", congelando los blísteres a la velocidad de 0,1-2 °C/minuto o 20-160 °C/minuto en la etapa 9.

15 Ejemplo – 36

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Famotidina	20 mg	65,5
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	10,5 mg	34,4
Goma xantana	0,023 mg	0,07
NaOH 0,1 N	c.s. hasta pH 8,0	c.s. hasta pH 8,0
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo – 37

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Famotidina	20 mg	60,8
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	12,5 mg	38,0
Goma xantana	0,37 mg	1,1
NaOH 0,1 N	c.s. hasta pH 8,0	c.s. hasta pH 8,0
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

20

Ejemplo – 38

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Famotidina	20 mg	65,10
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	10,5 mg	34,18
Goma xantana	0,219 mg	0,71
NaOH 0,1 N	c.s. hasta pH 8,0	c.s. hasta pH 8,0
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

25 Ejemplo – 39

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Famotidina	40 mg	88,03
Levano (<i>Zymomonas spp.</i>)	5 mg	11,00
Goma guar	0,437 mg	0,96
NaOH 0,1 N	c.s. hasta pH 8,0	c.s. hasta pH 8,0
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

J. *Método para preparar formas de dosificación que contienen montelukast sódico*

- 30 1) Disolver montelukast en agua purificada con agitación.
- 2) Disolver levano, y otros excipientes si están presentes, en la disolución de montelukast de la etapa 1 con agitación a 200 - 500 rpm.
- 35 3) Enrasar hasta el volumen final de la disolución usando agua purificada.
- 4) Mezclar la disolución con agitación a de 200 a 500 rpm durante 15 min adicionales.
- 5) Dosificar la disolución en cada cavidad de blíster preformado.
- 40 6) Congelar los blísteres llenados a una temperatura en el intervalo de -60 a -80 °C.

7) Criodesecar los blísteres en un liofilizador.

5 8) Colocar la lámina de blíster que contiene liofilizados secados sobre la banda portadora perforada de la máquina de envasado de blísteres, para transportar las láminas de blíster a través de la estación de sellado de la máquina de envasado.

9) Sellar el blíster con una lámina de tapa y perforar para dar los blísteres finales.

10 K. *Formulaciones de montelukast sódico*

Se prepararon las siguientes formas de dosificación bucodispersables de montelukast usando el método descrito en "J" anteriormente, congelando los blísteres a la velocidad de 0,1-2 °C/minuto o 20-160 °C/minuto en la etapa 6.

15 Ejemplo - 40

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Montelukast sódico equivalente a montelukast	10 mg	28,57
Levano	25 mg	71,42
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo - 41

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Montelukast sódico equivalente a montelukast	10 mg	28,57
Levano	18,75 mg	53,57
Manitol	6,25 mg	17,85
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

20

Ejemplo - 42

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Montelukast sódico equivalente a montelukast	10 mg	27,93
Levano	18,75 mg	52,37
Manitol	6,25 mg	17,45
Neotame	0,3 mg	0,83
Aroma a cereza	0,5 mg	1,39
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

25

Ejemplo - 43

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Montelukast sódico equivalente a montelukast	10 mg	27,93
Levano	18,75 mg	52,37
Manitol	13,5 mg	17,45
Hidroxilpropil-β-ciclodextrina	11,3 mg	
Neotame	0,3 mg	0,83
Aroma a cereza	0,5 mg	1,39
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo - 44

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Montelukast sódico equivalente a montelukast	10 mg	17,84
Levano	18,75 mg	33,45
Manitol	14,0 mg	24,97
Trehalosa	12,5 mg	22,30
Neotame	0,3 mg	0,53
Aroma a cereza	0,5 mg	0,89

Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-
-----------------	-------------------	---

Ejemplo - 45

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Montelukast sódico equivalente a montelukast	4,0 mg	13,64
Levano	18,75 mg	63,94
Manitol	6,25 mg	21,31
Neotame	0,12 mg	0,41
Aroma a cereza	0,2 mg	0,68
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

5 Ejemplo - 46

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Montelukast sódico equivalente a montelukast	4,0 mg	8,06
Levano	18,75 mg	37,82
Manitol	14,0 mg	28,24
Trehalosa	12,5 mg	25,21
Neotame	0,12 mg	0,24
Aroma a cereza	0,2 mg	0,41
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo - 47

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Montelukast sódico equivalente a montelukast	5,0 mg	9,89
Levano	18,75 mg	37,08
Manitol	14,0 mg	27,68
Trehalosa	12,5 mg	24,72
Neotame	0,12 mg	0,23
Aroma a cereza	0,2 mg	0,39
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

- 10
- L. *Método para preparar formas de dosificación que contienen ondansetrón*
- 1) Disolver levano, manitol, metilparabenos, propilparabenos, agente de ajuste del pH, edulcorantes y/o aromatizantes en agua purificada con agitación.

15

 - 2) Dispersar ondansetrón con agitación a 200 - 500 rpm en la disolución obtenida en la etapa 1.
 - 3) Enrasar hasta el volumen final de la disolución usando agua purificada.

20

 - 4) Mezclar la disolución con agitación a de 200 a 500 rpm durante 15 minutos adicionales.
 - 5) Dosificar la disolución en cada cavidad de blíster preformado.

25

 - 6) Congelar los blísteres llenados a una temperatura en el intervalo de -60 a -80 °C.
 - 7) Criodesecar los blísteres en un liofilizador.

30

 - 8) Colocar la lámina de blíster que contiene liofilizados secados sobre la banda portadora perforada de la máquina de envasado de blísteres, para transportar las láminas de blíster a través de la estación de sellado de la máquina de envasado.
 - 9) Sellar el blíster con una lámina de tapa y perforar para dar los blísteres finales.

M. *Formulaciones de ondansetrón*

- 35
- Se prepararon las siguientes formas de dosificación bucodispersables de ondansetrón usando el método descrito en "L" anteriormente, congelando los blísteres a la velocidad de 0,1-2 °C/minuto o 20-160 °C/minuto en la etapa 6.

Ejemplo - 48

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Ondansetrón	8,0 mg	20,64
Levano	24,0 mg	61,94
Manitol	6,25 mg	16,12
Metilparabeno	0,133 mg	0,34
Propilparabeno	0,016 mg	0,04
Neotame	0,1 mg	0,26
Aroma a fresa	0,25 mg	0,64
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

5 Ejemplo - 49

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Ondansetrón	8,0 mg	20,72
Levano	24,0 mg	62,18
Manitol	6,25 mg	16,19
Neotame	0,1 mg	0,26
Aroma a fresa	0,25 mg	0,65
NaOH 0,1 N	c.s. para pH 8,0	c.s. para pH 8,0
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

N. Ejemplos comparativos

10 Ejemplo – 50

Se prepararon liofilizados comparativos según el método descrito en “B” anteriormente en el presente documento, pero usando pululano en lugar de levano y congelando los blísteres a la velocidad de 20-260 °C/minuto en ≤ 4 minutos en la etapa 6.

15

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Pululano	25 mg	100
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo – 51

20 Se prepararon liofilizados comparativos según el método descrito en “B” anteriormente en el presente documento, pero tomando HPMC en lugar de levano y congelando los blísteres a la velocidad de 0,1 – 2 °C/minuto en la etapa 6.

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
HPMC	25 mg	100
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo – 52

25 Se prepararon liofilizados comparativos según el método descrito en “B” anteriormente en el presente documento, pero tomando HPMC en lugar de levano y congelando los blísteres a la velocidad de 20-160 °C/minuto en ≤ 4 minutos en la etapa 6.

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
HPMC	25 mg	100
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

30 Ejemplo – 53

Se prepararon liofilizados comparativos según el método descrito en “B” anteriormente en el presente documento, pero tomando metilcelulosa en lugar de levano y congelando los blísteres a la velocidad de 0,1 – 2 °C/minuto en la etapa 6.

35

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Metilcelulosa	25 mg	100
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo – 54

- 5 Se prepararon liofilizados comparativos según el método descrito en “B” anteriormente en el presente documento, pero tomando metilcelulosa en lugar de levano y congelando los blísteres a la velocidad de 20 – 160 °C/minuto en ≤ 4 minutos en la etapa 6.

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Metilcelulosa	25 mg	100
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo – 55

- 10 Se prepararon liofilizados comparativos según el método descrito en “B” anteriormente en el presente documento, pero tomando goma tragacanto en lugar de levano y congelando los blísteres a la velocidad de 0,1 – 2 °C/minuto en la etapa 6.

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Goma tragacanto	25 mg	100
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

- 15 Ejemplo – 56
- 20 Se prepararon liofilizados comparativos según el método descrito en “B” anteriormente en el presente documento, pero tomando goma tragacanto en lugar de levano y congelando los blísteres a la velocidad de 20 – 160 °C/minuto en ≤ 4 minutos en la etapa 6.

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Goma tragacanto	25 mg	100
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo – 57

- 25 Se prepararon liofilizados comparativos según el método descrito en “B” anteriormente en el presente documento, pero tomando gelatina de pescado en lugar de levano y congelando los blísteres a la velocidad de 0,1 – 2 °C/minuto en la etapa 6.

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Gelatina de pescado	25 mg	100
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

- 30 Los liofilizados obtenidos eran muy frágiles y se rompieron para dar fragmentos más pequeños. No pudo llevarse a cabo ningún análisis adicional.

Ejemplo – 58

- 35 Se prepararon liofilizados comparativos según el método descrito en “B” anteriormente en el presente documento, pero tomando gelatina de pescado en lugar de levano y congelando los blísteres a la velocidad de 20 – 160 °C/minuto en ≤ 4 minutos en la etapa 6.

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Gelatina de pescado	25 mg	100
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

Ejemplo – 59

- 40 Se prepararon liofilizados comparativos según el método descrito en “B” anteriormente en el presente documento, pero tomando gelatina de pescado en lugar de levano y congelando los blísteres a la velocidad de 0,1 – 2 °C/minuto en la etapa 6.

- 45
- | Componente | Cantidad/unidad | % p/p |
|---------------------|-------------------|-------|
| Gelatina de pescado | 12,5 mg | 50 |
| Manitol | 12,5 mg | 50 |
| Agua purificada | c.s. hasta 250 µl | - |

Ejemplo – 60

Se prepararon liofilizados comparativos según el método descrito en “B” anteriormente en el presente documento, pero tomando gelatina de pescado en lugar de levano y congelando los blísteres a la velocidad de 20 – 160 °C/minuto en ≤ 4 minutos en la etapa 6.

Componente	Cantidad/unidad	% p/p
Gelatina de pescado	12,5 mg	50
Manitol	12,5 mg	50
Agua purificada	c.s. hasta 250 µl	-

O. Pruebas de disgregación

10 Oa. Prueba de disgregación en placa de Petri

Esta prueba mide el tiempo de disgregación esperado de una composición de la invención en un medio acuoso que es una indicación de su tiempo de disgregación en saliva.

15 Se determinó la velocidad de disgregación de todos los liofilizados sobre un papel de filtro húmedo según el método descrito en la solicitud PCT WO2009002084, página 12, párrafo 129, en el que se realizó la prueba a una temperatura de aproximadamente 25 ± 2 °C.

20 Ob. Medición del tiempo de disolución oral (ODT) de placebos

Se determinó el tiempo de disolución de los liofilizados de placebo en la cavidad bucal según el método descrito en la solicitud PCT WO2009002084, página 12, párrafo 132, en el que se colocó el liofilizado sobre la lengua de un adulto humano sano y después se midió el tiempo para que se disolviera completamente mientras se frotaban los liofilizados entre la lengua y el paladar superior. Se calculó el ODT medio a partir de los datos obtenidos de 5 adultos humanos sanos.

P. Método para someter a prueba el tiempo de disgregación (DT in vitro)

30 Esta prueba mide el tiempo de disgregación de las composiciones de la invención en medio acuoso que es una indicación de su tiempo de disgregación en saliva.

Equipo: Electrolab, modelo: ED2 SAPO

35 Procedimiento: Se siguió el método según la USP 31-NF 26 (Capítulos generales, <701>Disgregación) y la Farm. Eur. 1997 (2.9.1. Disgregación de comprimidos y cápsulas). Se introdujo agua en el vaso de precipitados y se mantuvo a $37 \text{ °C} \pm 0,5 \text{ °C}$ usando un baño de agua. Se colocaron los liofilizados en un inmersor compuesto por alambre de cobre con un diámetro de aproximadamente 0,5 mm ($\pm 0,05$ mm) y una longitud de aproximadamente 15 mm. Entonces, se colocaron los liofilizados en la cesta del conjunto de cestas portatubos y se encendió el instrumento. Se anotó el tiempo de disgregación en segundos.

40 Q. Método para someter a prueba la resistencia a la tracción

Equipo: Engineering Systems (NOTTM) Ltd, modelo: máquina de pruebas de 5 kN

45 Procedimiento: Se alimentó el método para determinar la resistencia a la tracción en el instrumento. Se ajustaron los parámetros velocidad de prueba (15 mm/min), modo de fractura, unidad (Newton, [N]), porcentaje de fractura (80 %), límite inferior (0,1) y distancia entre los bordes de soporte (4,5 mm) en el instrumento. Se usó una célula de carga de 10 kg y se calculó la resistencia a la tracción usando la siguiente fórmula:

$$N/mm^2 = \frac{3 \times \text{media (N)} \times \text{distancia entre dos ejes de soporte en mm}}{2 \times (\text{grosor en mm})^2 \times (\text{diámetro en mm})}$$

50 Se determinaron el grosor y el diámetro usando un calibre de nonio.

Se encontró que la resistencia a la tracción de Nimulid-MD comercialmente disponible, un comprimido bucodispersable de nimesulida preparado mediante técnicas de compresión convencionales era de $1,14 \text{ N/mm}^2$.

55 R. Método de disolución

Esta prueba mide la disolución (%) de un principio activo a partir de una composición de la invención en medio acuoso que es una indicación de la velocidad de liberación del principio activo a partir de la composición.

Equipo: Varian, modelo: VK7025

5 Procedimiento: Se midió el tiempo de disolución de los liofilizados que contenían un principio activo de la siguiente manera: Se siguió el método según la USP 32-NF 27 (Capítulos generales, <711> Disolución). Se seleccionaron los medios de disolución (HCl 0,1 N, tampón fosfato pH 6,8, tampón acetato pH 4,5, o SLS al 0,5 % en agua) basándose en el principio activo en la composición. Se llenaron cuencos de disolución con un volumen de medios apropiado (500 ml o 900 ml) basándose en el principio activo en la composición y se mantuvo la temperatura de los medios a 10 37 °C ± 0,5 °C usando un baño de agua. El aparato usado era de tipo II de la USP (paleta) y se ajustó a las rpm requeridas (50 rpm) según el procedimiento de prueba. Se retiraron muestras según el punto de tiempo (5 min, 10 min, 15 min y 30 min) definido en el procedimiento de prueba. Se analizaron las muestras cromatográficamente o mediante UV según el procedimiento de prueba y se calculó el % de liberación.

15 Las velocidades de disgregación, ODT, DT *in vitro*, resistencia a la tracción y datos de disolución para los liofilizados preparados según los ejemplos 1 a 49 y los ejemplos comparativos 50 a 60 se presentan en la tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo n.º	Prueba de disgregación en placa de Petri (s)	Tiempo de disolución oral (s)	DT <i>in vitro</i> (s)	Resistencia a la tracción (N/mm ²)	Disolución (5/15 minutos) (%)
1	7	5	5	1,07	NA
2	4	6	2	1,58	NA
3	5	6	4	1,41	NA
4	8	7	5	1,38	NA
5	3	5	4	0,61	NA
6	2	2	3	0,22	NA
7	4	5	3	0,64	NA
8	5	5	3	0,73	NA
9	2	3	4	0,22	NA
10	2	4	4	0,21	NA
11	2	4	5	0,18	NA
12	3	4	3	0,44	NA
13	5	4	2	0,23	NA
14	2	4	3	0,32	NA
15	4	6	2	0,27	NA
16	2	4	4	0,09	NA
17	3	3	3	0,07	NA
18	4	3	3	0,09	NA
19	5	4	3	0,07	NA
20	2	4	4	0,16	NA
21	2	2	2	0,16	NA
22	2	3	4	0,10	NA
23	2	NA	3	0,32	98/99
24	6	NA	4	0,78	85/96
25	6	NA	3	0,64	99/99
26	4	NA	3	0,10	76/92
27	4	NA	3	0,84	87/95
28	4	NA	3	0,53	102/102
29	3	NA	3	0,09	102/92
30	3	NA	2	0,15	99/101
31	3	NA	2	0,13	93/95
32	3	NA	2	0,17	103/103
33	6	NA	7	0,68	102/103
34	3	NA	6	0,37	100/101
35	2	NA	3	0,19	100/102
36	6	NA	8	0,34	69/89
37	5	NA	2	0,34	68/85
38	38	6	NA	2	0,38
39	5	NA	9	0,19	51/75
40	6	NA	9	0,28	97/100
41	5	NA	6	0,12	93/92
42	4	NA	4	0,08	97/97
43	4	NA	2	0,14	97/97

Ejemplo n.º	Prueba de disgregación en placa de Petri (s)	Tiempo de disolución oral (s)	DT <i>in vitro</i> (s)	Resistencia a la tracción (N/mm ²)	Disolución (5/15 minutos) (%)
44	5	NA	2	0,16	97/97
45	3	NA	2	0,08	97/98
46	4	NA	2	0,12	99/98
47	3	NA	2	0,20	96/96
48	2	NA	2	0,09	101/12
49	2	NA	2	0,10	101/19
50	32	30	196	0,80	NA
51	150	39	124	0,97	NA
52	35	51	128	0,27	NA
53	> 300	190	> 30 minutos	< 0,05	NA
54	> 300	192	> 30 minutos	< 0,05	NA
55	25	22	40	< 0,05	NA
56	36	30	20	< 0,05	NA
58	2	5	< 2	< 0,05	NA
59	2	3	< 2	0,15	NA
60	2	4	< 2	0,06	NA

NA - no aplicable para la columna 3 ya que el tiempo de disolución oral se midió solamente para los liofilizados de placebo.

- 5 NA - no aplicable para la columna 6 ya que el tiempo de disolución se midió solamente para liofilizados que contenían fármacos.

S. Prueba farmacocinética

- 10 Se llevó a cabo una prueba comparativa para evaluar el perfil farmacocinético de la composición del ejemplo 26 (240 µg de acetato de desmopresina, levano y manitol) (la composición de prueba) con una composición de referencia que comprende 240 µg de acetato de desmopresina, gelatina de pescado y manitol (Minirin Melt®). La prueba se llevó a cabo en un diseño paralelo mediante una única administración sublingual de las respectivas composiciones a ocho conejos de Nueva Zelanda en cada grupo de tratamiento. Se tomaron muestras de sangre a intervalos de tiempo especificados de cada grupo de tratamiento y se analizaron para determinar el contenido de desmopresina.

- 15 Se calcularon los parámetros farmacocinéticos para conejos individuales usando análisis no compartimentales. La velocidad y el grado de absorción de desmopresina fueron similares en las composiciones de prueba y de referencia, y la razón de prueba con respecto a referencia de $C_{m\acute{a}x}$ (pico o concentración máxima) y $AUC_{\acute{u}ltimo}$ (área bajo la curva calculada hasta el último tiempo de muestreo) estaban dentro del 20 % de la composición de referencia. Además, $C_{m\acute{a}x}$ para la composición de prueba fue superior en comparación con la composición de referencia.

REIVINDICACIONES

1. Envase de blíster sellado que comprende una composición farmacéutica como formas de dosificación unitarias sólidas en depresiones del envase de blíster, comprendiendo dicha composición farmacéutica una matriz que porta un principio farmacéuticamente activo, disgregándose rápidamente la matriz tras el contacto con un medio acuoso o con saliva, comprendiendo dicha matriz levano, en el que
- dicha composición farmacéutica se obtiene introduciendo cantidades de dosificación unitarias de una preparación líquida que comprende el principio farmacéuticamente activo y levano en un disolvente en depresiones de un envase de blíster abierto, sublimando el disolvente de la preparación líquida mediante criodesecación de la preparación para obtener formas de dosificación unitarias sólidas dentro de dichas depresiones, y sellando las depresiones del envase de blíster mediante una película o lámina de sellado,
- dicha composición farmacéutica es una forma de dosificación oral, y
- al menos el 80 % de la composición se disuelve en un medio acuoso o saliva en el plazo de 10 segundos.
2. Envase de blíster sellado según la reivindicación 1, en el que levano es el agente de formación de matriz principal.
3. Envase de blíster sellado según la reivindicación 1 o 2, en el que la matriz comprende levano y manitol.
4. Envase de blíster sellado según la reivindicación 1 o 2, en el que la matriz comprende levano y trehalosa.
5. Envase de blíster sellado según la reivindicación 1 o 2, en el que la matriz comprende levano y rafinosa.
6. Envase de blíster sellado según la reivindicación 1, en el que dicha composición farmacéutica tiene una resistencia a la tracción de 0,05-1,6 N/mm².
7. Envase de blíster sellado según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que dicha composición farmacéutica está adaptada para la administración sublingual.
8. Envase de blíster sellado según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el principio activo es desmopresina, acetato de desmopresina, loratadina, famotidina, montelukast sódico u ondansetrón.
9. Procedimiento para preparar el envase de blíster sellado según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, comprendiendo dicho procedimiento: (a) introducir cantidades de dosificación unitarias de una preparación líquida que comprende un principio farmacéuticamente activo y levano en un disolvente en depresiones de un envase de blíster abierto; (b) sublimar el disolvente de la preparación mediante criodesecación de la preparación para obtener formas de dosificación unitarias sólidas dentro de dichas depresiones; y (c) sellar las depresiones del envase de blíster mediante una película o lámina de sellado.
10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el disolvente es agua.
11. Procedimiento según la reivindicación 9 o 10, en el que el principio activo es desmopresina, acetato de desmopresina, loratadina, famotidina, montelukast sódico u ondansetrón.