

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 645 481**

51) Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/5575** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2014** E 14176821 (8)

97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017** EP 2965750

54) Título: **Tableta dispersable de misoprostol**

45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.12.2017**

73) Titular/es:

**AZANTA DANMARK A/S (100.0%)  
Gearhalsvej 1  
2500 Valby, DK**

72) Inventor/es:

**SELVARAJ, SEKAR;  
ELUMALAI, BASKAR;  
ARUNACHALAM, MALAIARASAN y  
VENUGOPAL, PRABHAKARAN**

74) Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 645 481 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**

Tableta dispersable de misoprostol

5 La presente invención se relaciona con una formulación farmacéutica sólida que comprende misoprostol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En particular, la invención se relaciona con una tableta dispersable que comprende misoprostol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antecedentes técnicos

Las prostaglandinas (PG) se han asociado con el inicio del trabajo de parto en mujeres. Las PG de origen natural son estimulantes potentes de la contractilidad uterina humana en cualquier etapa del embarazo y también provocan maduración cervical.

10 La inducción del trabajo de parto se define como el proceso de estimular artificialmente el útero para que comience el trabajo de parto. Se puede realizar al administrar oxitocina o prostaglandinas a la mujer embarazada. La inducción del trabajo de parto es uno de los procedimientos más frecuentes en mujeres embarazadas.

Cytotec y Misofar son productos de misoprostol disponibles comercialmente, que comprenden un agente de liberación prolongada, aceite de ricino hidrogenado.

15 El artículo "Misoprostol for labor induction in term pregnancy", Surbek, European Clinics in Obstetrics and Gynaecology, vol. 3, no. 1, 1 March 2007, p. 25-29, describe el uso no indicado de misoprostol para la inducción del trabajo de parto. La preparación comercial es Cytotec que contiene 100 o 200 mg de misoprostol e ingredientes inactivos que incluyen aceite de ricino hidrogenado, hidroxipropil metilcelulosa, celulosa microcristalina y glicolato de almidón de sodio.

20 La solicitud de patente internacional WO2006/125450 A1 menciona la posibilidad de una administración oral, sublingual, rectal o vaginal de misoprostol utilizado en la práctica obstétrica para controlar el sangrado pos-parto y pos-aborto, e inducir el trabajo de parto o el aborto. Esta solicitud fracasa en divulgar una forma de dosificación farmacéutica adecuada para las formas de administración mencionadas.

25 La solicitud de patente internacional WO2006/133048 A2 se relaciona un gel farmacéutico de liberación controlada para administración vaginal, el gel farmacéutico comprende misoprostol, un derivado de celulosa y un poliol, en donde el gel es un gel sustancialmente no acuoso que forma un hidrogel cuando se coloca en un tracto vaginal.

La solicitud de patente internacional WO2014/016394 A1 se relaciona con el uso de misoprostol para la inducción del parto en una mujer embarazada, y en particular con el uso de un dispositivo de suministro sostenido o un inserto que contiene 200 µg de misoprostol para uso intravaginal.

30 La solicitud de patente internacional WO 2007/035953 divulga tabletas vaginales que contienen misoprostol. Las tabletas divulgadas comprenden 100 µg de misoprostol. Se divulga una tableta vaginal de liberación inmediata pretendida y una tableta vaginal de liberación sostenida, en donde se describen tabletas vaginales de liberación inmediata pretendidas que se adhieren a una placa de vidrio inclinada cuando se colocan en gotas de agua. En las realizaciones, se pretende que las tabletas se adhieran a una membrana epitelial. Las tabletas vaginales  
35 comprenden lactosa monohidratada, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón de maíz y estearato de magnesio. Las tabletas vaginales se fabrican mediante pasos de métodos que comprenden granulación en húmedo, seguida por deshidratación en un lecho fluido. Las indicaciones divulgadas comprenden maduración cervical y contracciones uterinas, pero no trabajo de parto humanos.

Resumen de la invención

40 Las formulaciones conocidas de misoprostol para la inducción del parto comprenden al menos un agente de liberación prolongada y/o se designan a suministro sostenido. En particular, los productos de misoprostol existentes para uso vaginal comprenden un agente de liberación prolongada, tal como aceite de ricino hidrogenado y/o se supone que se adhieran al tracto vaginal de un sujeto.

45 Existe una necesidad de un producto de misoprostol que pueda proporcionar una dosis constante independientemente de la ruta de administración, tal como oral o sublingual.

Ninguno de los productos de misoprostol para uso oral o sublingual se han aprobado todavía por agencias reguladoras para la inducción del parto.

50 Existe una necesidad para que un producto de misoprostol se desarrolle para administración tanto sublingual como oral, ya que los lineamientos a nivel nacional, así como al nivel de hospitales individuales puede sugerir el uso de misoprostol a través de cualquier ruta de administración.

Estas y otras necesidades se cumplen por los aspectos y realizaciones de la presente invención.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende misoprostol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un tratamiento que comprende maduración cervical o inducción del trabajo de parto, que tiene un contenido de 0,5 - 50 µg de misoprostol, o una cantidad equivalente de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicha composición farmacéutica es adecuada para una forma de administración seleccionada entre administración sublingual y oral, y en donde dicha composición permite la dispersión de una o más de dichas composiciones farmacéuticas en 100 ml de agua a 25°C en 3 minutos con agitación, proporcionando así una dispersión; pasando dicha dispersión a través de un tamiz con una abertura de malla nominal de 710 µm.

Divulgación detallada

De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende misoprostol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que permite una forma de administración seleccionada entre administración sublingual y oral.

De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, en donde dicha composición farmacéutica permite una administración sublingual.

Un estudio farmacocinético en mujeres embarazadas, quienes terminaron su embarazo antes de las 12 semanas, se les investigaron los niveles en plasma después de la administración de 400 mg de misoprostol (Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Ho PC; Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. Hum Reprod Febrero del 2002; 17(2):332-6). La administración sublingual proporcionó un pico mayor en la concentración en plasma de misoprostol que la oral y la vaginal, y administración oral proporcionó un pico mayor que la administración vaginal. La variabilidad entre las personas en % a la concentración pico fue menor después de la ruta de administración sublingual que para la aplicación oral y vaginal, y la variabilidad entre personas en % a la concentración pico para la ruta de administración oral fue menor que para la aplicación vaginal. Una menor variabilidad entre personas permite la administración de una dosificación más precisa, proporcionando menores efectos secundarios y una eficacia mejorada.

Mientras que se podría apuntar al utilizar la ruta de administración sublingual, nadie ha producido exitosamente un producto de misoprostol sublingual antes de la presente invención. La administración sublingual podría parecer que ofrece una administración efectiva más rápida de misoprostol. Esto probablemente proporcionará una mejor eficacia y menores efectos secundarios, ya que se hace más fácil ajustar la dosificación.

De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica permite cualquier forma de administración seleccionada entre la administración sublingual y oral.

Proporcionar un producto que combine administración oral y sublingual es complicado por el hecho de que la administración oral debe tener en cuenta las condiciones de pH variables en el tracto gastrointestinal, dependiendo de la ubicación y el momento de la administración.

De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, que comprende un desintegrante que comprende PVP reticulada, de preferencia crospovidona. De acuerdo con una realización preferida, el desintegrante es un súper-desintegrante.

La forma reticulada de PVP se utiliza como un desintegrante en tabletas farmacéuticas. La polivinilpirrolidona (polivinilpirrolidona, PVPP, crospovidona, crospolividona o E1202) es una modificación bastante reticulada de la polivinilpirrolidona (PVP), haciéndola insoluble en agua, aunque todavía se absorbe en el agua y aumenta de volumen muy rápidamente generando una fuerza de hinchamiento. Esta propiedad la hace útil como un desintegrante en tabletas.

La crospovidona puede proporcionar una rápida desintegración en la boca, y se prefiere particularmente para una composición farmacéutica de la invención para administración bucal o sublingual.

Los agentes desintegrantes son sustancias incluidas habitualmente en las formulaciones de tabletas para ayudar en la descomposición de la masa compactada cuando se coloca en un entorno fluido. Estimulan la penetración de la humedad y la dispersión de la matriz de la tableta. En años recientes, se han desarrollado diversos desintegrantes más novedosos conocidos como "súper-desintegrantes". Estas sustancias novedosas son más efectivas a menores concentraciones con una mayor eficiencia desintegrante y resistencia mecánica. En contacto con el agua, los súper-desintegrantes aumentan de volumen, se hidratan, cambian de volumen o forman y producen un cambio disruptivo en la tableta. Los súper-desintegrantes efectivos proporcionan una compresibilidad, compatibilidad mejorada y tienen poco impacto negativo sobre la resistencia mecánica de las formulaciones. Los súper-desintegrantes disponibles comúnmente junto con sus nombres comerciales se describen brevemente con la presente.

Almidones modificados: Glicolato de almidón de sodio que es la sal de sodio de un carboximetiléter de almidón. Por lo general, es efectivo a una concentración del 2-8%. Se puede ingerir más de 20 veces su peso en agua y la alta capacidad de hinchamiento resultante combinada con una rápida absorción de agua se toma en cuenta para su alta

velocidad de desintegración y eficiencia. Está disponible en diversos grados, es decir Tipo A, B y C, que difieren en el pH, viscosidad y contenido de sodio.

5 Celulosas modificadas, carboximetilcelulosa y sus derivados (croscarmelosa de sodio): La carboximetilcelulosa de sodio reticulada es un polvo de flujo libre, blanco con alta capacidad de absorción. Tiene una capacidad de hinchamiento alta y de esta forma proporciona una rápida desintegración y disolución del fármaco a niveles menores. También tiene una destacada capacidad para dispersión de agua y su estructura química reticulada crea un material bastante absorbente, hidrofílico, insoluble dando por resultado en excelentes propiedades de hinchamiento. Su concentración recomendada usual es del 0.5-2.0%, la cual se puede utilizar hasta el 5.0% de L-HPC (hidroxipropilcelulosa baja sustituida). Es insoluble en agua, se hincha rápidamente y por lo general se utiliza en la variación del 1-5%. Los grados LH-11 y LH-21 exhiben el mayor grado de hinchamiento.

10 La polivinilpirrolidona reticulada es un polímero completamente insoluble en agua. Se dispersa rápidamente y se hincha en agua, aunque no produce un gel, incluso después de una exposición prolongada. La velocidad de hinchamiento es mayor entre todos los súper-desintegrantes y por lo general es efectiva al 1-3%. Actúa mediante absorción, con hinchamiento y posiblemente alguna recuperación de la deformación. El polímero tiene una distribución de tamaño de partícula pequeño que imparte una sensación suave en la boca para una disolución rápidamente.

15 El polisacárido de soya es un súper-desintegrante natural que no contiene ningún almidón o azúcar de tal forma que se puede utilizar en productos nutritivos. El ácido algínico reticulado es insoluble en agua y se desintegra mediante hinchamiento o la acción de dispersión. Es una sustancia coloidal hidrofílica, que tiene una alta capacidad de absorción. También está disponible como sales de sodio y potasio. La goma gellan es un polisacárido aniónico de tetrasacáridos lineales, derivada de *Pseudomonas elodea* que tiene una buena propiedad súper-desintegrante similar al almidón modificado y las celulosas. La goma xantana derivada de *Xanthomonas campestris* es oficial en la USP con alta hidrofiliidad y baja tendencia a la gelificación. Tiene baja solubilidad en agua y propiedades extensivas de hinchamiento para una desintegración más rápida. El silicato de calcio es un súper-desintegrante de peso ligero, bastante poroso, que actúa mediante la acción de absorber. Como un súper-desintegrante se han utilizado resinas de intercambio iónico The Indion 414.

20 Para las composiciones farmacéuticas de la presente se pueden utilizar súper-desintegrantes, tales como súper-desintegrantes naturales o sintéticos. Los súper-desintegrantes naturales utilizados en las formulaciones, comprenden, pero no se limitan al grupo de: goma Cassia fistula, LepidumSativum, goma de algarrobo, mucílago de Plantago ovate, polvo de semillas, polvo de cáscaras de Plantago ovata, y Agar tratado. Los súper-desintegrantes sintéticos utilizados en las formulaciones, comprenden, pero no se limitan al grupo que consiste de: crospovidona, glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol), Kollidon CL, B-ciclodextrina, y ácido cítrico y bicarbonato de sodio.

25 De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, que comprende al menos dos desintegrantes.

30 De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, en donde al menos uno de los dos desintegrantes es una carboximetilcelulosa reticulada, de preferencia croscarmelosa de sodio.

35 Un desintegrante adecuado es una celulosa modificada, de preferencia una carboximetilcelulosa modificada, de mayor preferencia un polímero reticulado de carboximetilcelulosa, de preferencia croscarmelosa. La croscarmelosa de sodio es una carboximetilcelulosa de sodio reticulada internamente para utilizarse como un súper-desintegrante en formulaciones farmacéuticas. La reticulación reduce la solubilidad en agua mientras que todavía permita que el material aumente de tamaño (similar a una esponja) y absorba muchas veces su peso en agua. Como resultado, proporciona características superiores de disolución y desintegración del fármaco, mejorando así la biodisponibilidad posterior de las fórmulas al poner a los ingredientes activos en un mejor contacto con los fluidos corporales.

40 De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, en donde al menos dos desintegrantes utilizan diferentes mecanismos de desintegración. La expresión "diferentes mecanismos" también cubre el caso de coincidir parcialmente entre los mecanismos diferentes.

45 Los desintegrantes se pueden clasificar mediante el mecanismo de desintegración como se observa más adelante.

Desintegrantes clasificados por el mecanismo de desintegración		
mecanismo de desintegración	Método	Ejemplos de desintegrantes
I. Hinchamiento	Las partículas del desintegrante se hinchan cuando se hidratan. La presión de hinchamiento destruye la interacción entre las otras partículas.	Croscarmelosa de sodio Almidón Polyplasdone XL 10

II. Porosidad y acción capilar (Absorción)	Facilita el movimiento del fluido en la tableta	Croscarmelosa de sodio Polyplasdone XL 10
III. Partícula de desintegración/fuerzas de repulsión de la partícula	Fuerzas de repulsión eléctrica entre las partículas surgen cuando se hidratan.	
IV. Deformación	La compresión de las tabletas deforma las partículas, cuando entran en contacto con el agua las partículas regresan a su tamaño original.	Almidón Polyplasdone XL 10
V. Reacción química (Reacción a base de ácidos)	Dentro de la tableta el ácido y la base reaccionan y el CO <sub>2</sub> se libera creando una presión que rompe la tableta. Bastante sensible a la humedad y la temperatura.	
VI. Reacción enzimática	Las enzimas presentes en el cuerpo descomponen el aglutinante de la tableta	

5 De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, en donde al menos dos desintegrantes utilizan mecanismos de desintegración que comprenden hinchamiento, porosidad y acción capilar, y deformación. En otras palabras de preferencia todos los mecanismos, I. (hinchamiento), II. (Absorción) y IV. (Deformación) se cubren por al menos los dos desintegrantes.

De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, en donde al menos dos desintegrantes son súper-desintegrantes.

De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica que comprende un desintegrante que es almidón, de preferencia almidón de maíz.

10 De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, que comprende además al menos un súper-desintegrante.

15 De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica comprende un excipiente seleccionado entre el grupo que consiste de almidón de maíz (también conocido como maicena), almidón de patata, almidón de guisante, almidón de arroz, almidón de tapioca (también conocido como almidón de yuca o mandioca), almidón de trigo y almidón modificado.

Anteriormente, el almidón de patata se utilizó comúnmente como un desintegrante. Recientemente, se ha hecho más popular el uso de los denominados súper-desintegrantes, tales como crospovidona, croscarmelosa de sodio, y glicolato de almidón de sodio.

20 El almidón de maíz adolece de la desventaja de que las tabletas que comprenden almidón de maíz tienden a ser higroscópicos y de esta forma inestables. Se ha descubierto sorprendentemente que el almidón, en particular el almidón de maíz, se prefiere particularmente para resolver los problemas de la presente invención. Esto es en particular verdad, si el almidón se combina con otro agente desintegrante, de preferencia al menos un súper-desintegrante, de mayor preferencia al menos dos súper-desintegrantes.

25 De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica comprende almidón de maíz.

De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica comprende una cantidad de desintegrante del 1-50%, de preferencia del 2-30%, de mayor preferencia del 3-25%, de preferencia del 5-20%, de mayor preferencia del 6-15%, de preferencia del 8-12%, de mayor preferencia aproximadamente el 10%.

30 De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica comprende una cantidad de súper-desintegrantes del 1-50%, de preferencia del 2-30%, de mayor preferencia del 3-25%, de preferencia del 5-20%, de mayor preferencia del 6-15%, de preferencia del 8-12%, de mayor preferencia aproximadamente el 10%.

35 De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica comprende una cantidad de croscarmelosa de sodio del 1-50%, de preferencia del 2-30%,

de mayor preferencia del 3-25%, de preferencia del 5-20%, de mayor preferencia del 6-15%, de preferencia del 8-12%, de mayor preferencia aproximadamente el 10%.

5 De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica comprende una cantidad de crosopovidona del 1-50%, de preferencia del 2-30%, de mayor preferencia del 3-25%, de preferencia del 5-20%, de mayor preferencia del 6-15%, de preferencia del 8-12%, de mayor preferencia aproximadamente el 10%.

10 De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica comprende una cantidad de almidón del 1-50%, de preferencia del 2-30%, de mayor preferencia del 3-25%, de preferencia del 5-20%, de mayor preferencia del 6-15%, de preferencia del 8-12%, de mayor preferencia aproximadamente el 10%.

De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica comprende una cantidad de almidón de maíz del 1-50%, de preferencia del 2-30%, de mayor preferencia del 3-25%, de preferencia del 5-20%, de mayor preferencia del 6-15%, de preferencia del 8-12%, de mayor preferencia aproximadamente el 10%.

15 De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica comprende una cantidad de celulosa microcristalina del 1-99%, de preferencia del 5-98%, de mayor preferencia del 10-97%, de preferencia del 20-95%, de mayor preferencia del 30-90%, de preferencia del 40-85%, de mayor preferencia del 50-80%, de preferencia del 60-75%, de mayor preferencia aproximadamente el 70%.

20 De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica comprende una cantidad de un agente de flujo del 0.1-10%, de preferencia del 0.2-5%, de mayor preferencia del 0.3-4%, de preferencia del 0.5-3%, de mayor preferencia del 0.8-2%, de preferencia aproximadamente el 1%.

25 De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, en donde el agente de flujo es dióxido de silicio coloidal.

30 De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, que tiene un contenido de misoprostol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionada entre 0.5 - 50, 1 - 50, 2.5 - 50, 5 - 50, 10 - 50, 20 - 30, y 25 µg. En el caso de una sal farmacéuticamente aceptable, la cantidad de preferencia es equivalente a una cantidad de misoprostol seleccionada entre 0.5 - 50, 1 - 50, 2.5 - 50, 5 - 50, 10 - 50, 20 - 30, and about 25 µg.

35 De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica que tiene un tiempo de desintegración no mayor de 15 minutos, de preferencia menor de 15 minutos, de mayor preferencia menor de 10 minutos, de preferencia menor de 5 minutos, de mayor preferencia menor de 3 minutos, de preferencia menor de 2 minutos, de mayor preferencia menor de 1 minuto, de preferencia menor de 45 segundos, de mayor preferencia menor de 30 segundos, de preferencia menor de 25 segundos, de mayor preferencia menor de 20 segundos, de preferencia menor de 15 segundos, de mayor preferencia menor de 10 segundos, de preferencia menor de 9 segundos, de mayor preferencia menor de 8 segundos, de preferencia menor de 7 segundos, de mayor preferencia de menor de 6 segundos.

40 El tiempo de desintegración de preferencia se mide utilizando el aparato de desintegración A de acuerdo con la European Pharmacopoeia 8.0, colocando una tableta en cada uno de los 6 tubos de la cesta sin disco. El aparato se opera utilizando un medio acuoso como el fluido de inmersión, mantenido a  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ .

El tiempo de desintegración corto permite la administración sublingual. Algunas gotas de agua, tales como aproximadamente diez gotas o menos, son suficientes para desintegrar las composiciones de la presente invención.

45 Un suministro del fármaco de disolución rápida proporciona una serie de ventajas, que comprenden una conformidad mejorada del paciente, facilidad de tragado, sin necesidad de agua, y precisión de la dosificación (Walid Habib, Raj Khankari, and John Hontz, "Fast-Dissolve Drug Delivery Systems", Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 17(1):61-72(2000)).

50 De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, en donde el tiempo de disgregación se mide inicialmente después de la fabricación, de preferencia 3 meses después de la fabricación, de mayor preferencia 6 meses después de la fabricación, de preferencia 9 meses después de la fabricación, de mayor preferencia 12 meses después de la fabricación, de preferencia 18 meses después de la fabricación, de mayor preferencia 24 meses después de la fabricación.

55 De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, que permite una dispersión de una o más de las composiciones farmacéuticas en 100 ml de agua a  $25^\circ\text{C}$  en un término de 15 minutos, de preferencia un término de 10 minutos, de mayor preferencia un término de 5 minutos, de preferencia un

término de 3 minutos, de mayor preferencia un término de 2 minutos, de preferencia un término de 1 minuto, con agitación, proporcionando con esto una dispersión; dicha dispersión pasa a través de una pantalla de malla con una abertura de malla nominal de 710  $\mu\text{m}$ .

5 De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, que permite la dispersión de una o más de las composiciones farmacéuticas en 100 ml de agua a 25°C un término de 15 minutos, de preferencia un término de 10 minutos, de mayor preferencia un término de 5 minutos, de preferencia un término de 3 minutos, de mayor preferencia un término de 2 minutos, de preferencia un término de 1 minuto, prácticamente sin agitación, proporcionando con esto una dispersión; dicha dispersión pasa a través de una pantalla de malla con una abertura de malla nominal de 710  $\mu\text{m}$ . La expresión "prácticamente sin agitación" significa que la composición  
10 farmacéutica proporciona una dispersión espontáneamente en contacto con el agua sin la necesidad de agitar, agitar vigorosamente u otra forma de agitación o agitar a una velocidad de 1 RPM.

De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, que es una tableta dispersable.

15 De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, en donde dicha composición farmacéutica es una tableta.

De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, que comprende además un recubrimiento. Aunque una realización preferida es una tableta sin recubrimiento, otra alternativa es una tableta que tenga un recubrimiento, por ejemplo para mejorar la estabilidad en almacenamiento.

20 De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con la composición farmacéutica, que comprende además al menos un excipiente, de preferencia seleccionado entre diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, glidantes, lubricantes, y recubrimientos.

25 Un excipiente en general es una sustancia farmacológicamente inactiva. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, glidantes, lubricantes, y recubrimientos. Otros ejemplos de excipientes adecuados se pueden encontrar en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, 7ª Ed. de Rowe, Raymond C. et al., Pharmaceutical Press, Londres.

30 Los diluyentes son ingredientes inactivos que se agregan a las tabletas y cápsulas además del fármaco activo. Algunos diluyentes muy comunes en las tabletas incluyen almidón, derivados de celulosa, y estearato de magnesio (también un lubricante). Los diluyentes llenan el tamaño de una tableta o cápsula, haciendo la práctica para producir y conveniente para que la utilice el consumidor. Al aumentar el volumen total, los diluyentes hacen posible que el producto final tenga el volumen adecuado para la manipulación del paciente. Un buen diluyente debe ser inerte, compatible con los otros componentes de la formulación, no higroscópico, relativamente económico, compactable y, de preferencia, insípido o de sabor agradable. La celulosa vegetal (diluyente de planta pura) es un diluyente popular en tabletas o cápsulas de gelatina dura. El fosfato de calcio dibásico es otro diluyente popular de tableta. En las  
35 cápsulas de gelatina blanda se puede utilizar una variación de grasas y aceites vegetales. Otros ejemplos de diluyentes incluyen: lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, carbonato de calcio, y estearato de magnesio.

40 Los desintegrantes se pueden expandir y disolver cuando se humedecen provocando que la tableta se separe. Aseguran que cuando la tableta esté en contacto con el agua, se separe rápidamente en pequeños fragmentos, facilitando la disolución o dispersión. Los ejemplos de desintegrantes incluyen, pero no se limitan a: polímeros reticulados, tales como polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), y carboximetilcelulosa de sodio reticulada (croscarmelosa de sodio); y glicolato de almidón de sodio y almidón modificado. Los ejemplos específicos incluyen además Indion 414, L-HPC, y almidón pregelatinizado.

45 Los aglutinantes mantienen juntos los ingredientes en una tableta. Los aglutinantes aseguran que las tabletas y los gránulos se puedan formar con la resistencia mecánica requerida, y proporcionar volumen a las tabletas. Los ejemplos de aglutinantes incluyen: sacáridos y sus derivados disacáridos, sacarosa, lactosa; polisacáridos y sus derivados, tales como almidones, celulosa o celulosa modificada, tal como celulosa microcristalina y éteres de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa (HPC); alcoholes de azúcar tales como xilitol, sorbitol o maltitol; proteína adicional: gelatina; y Polímeros sintéticos: polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG). Los ejemplos incluyen gelatina, celulosa, derivados de celulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa y polietilenglicol. Otros ejemplos incluyen la celulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y polietilenglicol.

50 Los glidantes se utilizan para estimular el flujo de polvo al reducir la fricción y cohesión entre partículas. Estos se utilizan en combinación con lubricantes ya que no tienen la capacidad de reducir la fricción de la pared del troquel. Los ejemplos incluyen sílice pirogenada, talco y carbonato de magnesio.

55 Los lubricantes son agentes agregados a las formulaciones de tabletas y cápsulas para mejorar ciertas características de procesamiento. Los lubricantes *inter alia*, evitan que los ingredientes se aglutinen y se adhieran a las troqueladoras de tabletas o la máquina para llenar cápsulas. Los lubricantes también aseguran que la formación y expulsión de tabletas se pueda presentar con baja fricción entre el sólido y la pared del troquel. Minerales comunes similares a talco o sílice, y grasas, por ejemplo estearina vegetal, estearato de magnesio o ácido esteárico son

ejemplos de lubricantes utilizados en tabletas o cápsulas de gelatina dura.

Los recubrimientos protegen a los ingredientes del deterioro por humedad en el aire y hacen más fácil de tragar las tabletas grandes o de sabor desagradable. Para la mayoría de tabletas recubiertas, se utiliza un recubrimiento de película con hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) con éter de celulosa que está libre de azúcar y alérgenos potenciales. Ocasionalmente, se utilizan otros materiales de recubrimiento, por ejemplo, polímeros sintéticos, laca, proteína zeína de maíz u otros polisacáridos. Un ejemplo específico es Opadry. Las cápsulas se recubren con gelatina. De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con un método para obtener maduración cervical o la inducción de trabajo de parto.

5 Un método para obtener la maduración cervical o la inducción del trabajo de parto puede comprender la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención. Preferiblemente, la formulación farmacéutica se usa para sujetos humanos femeninos. Se pueden administrar 25-50 µg de misoprostol, o una cantidad equivalente de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por vía oral o sublingual cada 2 a 4 horas.

10 De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con un método para la fabricación de una composición farmacéutica, en donde dicha composición farmacéutica es una tableta y dicho método comprende un paso de compresión.

De acuerdo con una realización, la presente invención se relaciona con el método, en donde la tableta se fabrica mediante un método que comprende un paso de mezclado en seco seguido por un paso de compresión directa.

20 Las figuras y ejemplos anexos se proporcionan para explicar en lugar de limitar la presente invención. Será claro para el experto en la técnica que los aspectos, realizaciones y reivindicaciones de la presente invención se pueden combinar.

A menos que se mencione otra cosa, todos los porcentajes se proporcionan en peso/peso. A menos que se mencione otra cosa, todas las mediciones se conducen bajo condiciones estándar (temperatura y presión ambientales).

**Ejemplos**

25 **Ejemplo 1: Composición de la invención**

Para fabricar tabletas se utilizaron los siguientes ingredientes:

Ingrediente	mg/tableta	Función atribuida
Misoprostol (como 1% de la dispersión de HPMC)	2.50	API
Celulosa microcristalina (PH112)	69.5	Agglutinante/Diluyente/desintegrante
Almidón natural (almidón de maíz)	10.0	Diluyente/desintegrante
Croscarmelosa de sodio (Ac-di-sol)	10.0	Súper-desintegrante
Polyplasdone XL10 (Crospovidona)	10.0	Súper-desintegrante
Dióxido de Silicio coloidal	1.00	Mejora las propiedades de flujo
	103.0	

El misoprostol (1% de dispersión de HPMC) proporciona 2.50 mg/100 = 25 mg de misoprostol por tableta.

La figura 1, proporciona un diagrama de flujo del proceso de fabricación.

30 Los pasos clave del proceso aplicado, que sigue al procedimiento de la figura 1, se describen como sigue:

Tamizado:

Misoprostol y otros excipientes se hicieron pasar a través de un tamiz #30.

Mezclado geométrico:

35 Paso 1: Mezclar manualmente 75 g de misoprostol (como 1% de dispersión de HPMC) con 75 g de celulosa microcristalina PH 112.

Paso 2: Mezclar 150 g de la mezcla del paso 1 con 150 g de celulosa microcristalina PH 112.

Paso 3: Mezclar 300 g de la mezcla del paso 2 con 300 g de celulosa microcristalina PH 112.

Paso 4: Mezclar 600 g de la mezcla del paso 3 con 600 g de celulosa microcristalina PH 112.

Cargar la mezcla del paso 4 en el tazón principal de una mezcladora planetaria y mezclar durante 15 min.

5 Mezcla en seco:

Luego, agregar la cantidad restante de la celulosa microcristalina PH 112 mezclada anteriormente, el almidón natural, la croscarmelosa de sodio, la Polyplasdone XL10 y el dióxido de silicio coloidal y mezclar durante 20 min.

Compresión

Comprimir en una máquina de compresión (utilizando una perforadora de 7.5 x 4.5 mm)

10 Envasado

Se seleccionó un sistema de cierre del envase. Con base en estudios de preformulación y un estudio de estabilidad, el misoprostol (1% de dispersión de HPMC) es higroscópico por naturaleza y también es susceptible a la degradación en presencia de calor, luz y humedad. De esta forma, la tableta requiere precauciones adicionales de envasado para proteger a la sustancia farmacológica del calor, alta humedad y luz. Con base en una muestra, el envasado de Alu/Alu es adecuado para este producto.

15

**Ejemplo 2: Tiempo de desintegración**

El tiempo de desintegración de las tabletas fabricadas de acuerdo con el Ejemplo 1 se midió inicialmente (justo después de la fabricación), así como después de varios meses. Las tabletas se envasaron en envases blíster de Alu-Alu, se mantuvieron a  $30 \pm 2^\circ\text{C}$  y  $65 \pm 5\%$  RH. El tiempo de desintegración se midió de acuerdo con la European Pharmacopoeia 8.0, utilizando el aparato de desintegración A, colocando una tableta en cada uno de los 6 tubos de la cesta sin disco. El aparato se hizo funcionar utilizando un medio acuoso como el fluido de inmersión, mantenido a  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ . Después de la desintegración de las tabletas la cesta se elevó del fluido, y todas las tabletas se habían desintegrado completamente.

20

En la siguiente tabla se proporcionan los tiempos medidos de desintegración.

	Inicial	3 mes	6 mes	9 mes	12 mes	18 mes
Tiempo de desintegración	4 segundos	5 segundos	5 segundos	5 segundos	6 segundos	5 segundos

25

Se encontró que las tabletas tenían un tiempo de desintegración y estabilidad satisfactorios.

**Ejemplo 3: Experimento de Comparación I**

Para comparar una tableta de la presente invención con una tableta de la técnica anterior, una tableta fabricada de acuerdo con el Ejemplo 1 ("Tableta A") se sometió a la prueba del Ejemplo 4 de la WO2007/035954. La Tableta A se comparó con una tableta de misoprostol Cytotec disponible comercialmente.

30

Sobre una placa de vidrio se colocaron tres gotas de agua. Una tableta se colocó sobre las gotas de agua. La placa luego se inclinó en un ángulo de 90 grados. La Tableta A de la presente invención inmediatamente comenzó a hincharse y desintegrarse al contacto con el agua. Cuando la placa se inclinó, la Tableta A desintegrada se deslizó sin adherirse a la placa de vidrio. La Tableta Cytotec mostró una adherencia mucho mayor a la placa de vidrio.

35

Debido al corto tiempo de desintegración, la Tableta A formará inmediatamente una dispersión al contacto con agua o un medio acuoso. Por lo tanto, la Tableta A no depende de la adherencia al tracto vaginal con la administración.

**Ejemplo 4: Experimento de comparación II**

Una tableta de la presente invención se comparó con una tableta de la técnica anterior. Una tableta fabricada de acuerdo con el Ejemplo 1 ("Tableta A") se comparó con una tableta de 0.2 mg de misoprostol Cytotec disponible comercialmente. Cada tableta se colocó en un recipiente de precipitación con unas cuantas gotas de agua. Se registraron fotografías después de 3, 7 y 15 segundos. Entre cada fotografía, los vasos de precipitados se agitaron suavemente haciendo girar los vasos de precipitados.

40

La figura 2A, muestra las tabletas antes de ser sometidas a un experimento de desintegración. La Tableta A está sobre el lado izquierdo, Cytotec está sobre el lado derecho.

La figura 2B, muestra las tabletas 3 segundos después de ser colocadas en vasos de precipitados con unas cuantas gotas de agua.

La figura 2C, muestra las tabletas 7 segundos después de ser colocadas en vasos de precipitados con unas cuantas gotas de agua.

5 La figura 2D, muestra las tabletas 15 segundos después de ser colocadas en vasos de precipitados con unas cuantas gotas de agua.

10 Se formó una dispersión inmediatamente después de poner la Tableta A en contacto con agua. Para Cytotec, no se formó ninguna dispersión, se formaron hojuelas grandes, y la Tableta Cytotec no es adecuada para administración sublingual. Además, la administración vaginal podría requerir que la Tableta Cytotec permanezca durante un periodo prolongado en el tracto vaginal.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende misoprostol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un tratamiento que comprende maduración cervical o inducción del trabajo de parto, que tiene un contenido de 0,5 - 50 µg de misoprostol, o una cantidad equivalente de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicha composición farmacéutica es adecuada para una forma de administración seleccionada entre administración sublingual y oral, y en donde dicha composición permite la dispersión de una o más de dichas composiciones farmacéuticas en 100 ml de agua a 25°C en 3 minutos con agitación, proporcionando así una dispersión; pasando dicha dispersión a través de un tamiz con una abertura de malla nominal de 710 µm.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición farmacéutica es adecuada para administración sublingual.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un desintegrante que comprende polivinilpirrolidona (PVP) reticulada.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho desintegrante comprende crospovidona.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos dos desintegrantes.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde al menos uno de dichos al menos dos desintegrantes es una carboximetilcelulosa reticulada.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde al menos uno de dichos al menos dos desintegrantes es una croscarmelosa de sodio.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 - 7, en donde dicho al menos dos de los desintegrantes utilizan diferentes mecanismos de desintegración.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 - 8, en donde dichos al menos dos desintegrantes usan mecanismos de desintegración que comprenden hinchamiento, porosidad y acción capilar, y deformación.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un desintegrante que es almidón, de preferencia almidón de maíz.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición farmacéutica comprende una cantidad de desintegrante del 1-50%, de preferencia del 2-30%, de mayor preferencia del 3-25%, de preferencia del 5-20%, de mayor preferencia del 6-15%, de preferencia del 8-12%, de mayor preferencia aproximadamente el 10% en peso.
12. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición farmacéutica comprende una cantidad de crospovidona del 1-50%, de preferencia del 2-30%, de mayor preferencia del 3-25%, de preferencia del 5-20%, de mayor preferencia del 6-15%, de preferencia del 8-12%, de mayor preferencia aproximadamente el 10% en peso.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha composición farmacéutica comprende una cantidad de almidón del 1-50%, de preferencia del 2-30%, de mayor preferencia del 3-25%, de preferencia del 5-20%, de mayor preferencia del 6-15%, de preferencia del 8-12%, de mayor preferencia aproximadamente el 10% en peso.
14. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene un contenido de misoprostol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionada entre 1 - 50, 2.5 - 50, 5 - 50, 10 - 50, 20 - 30, y 25 µg.
15. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene un tiempo de desintegración de menos de 10 minutos, de preferencia menor de 5 minutos, de mayor preferencia menor de 3 minutos, de preferencia menor de 2 minutos, de mayor preferencia menor de 1 minuto, de preferencia menor de 45 segundos, de mayor preferencia menor de 30 segundos, de preferencia menor de 25 segundos.
16. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene un tiempo de desintegración de menos de 20 segundos, de preferencia menor de 15 segundos, de mayor preferencia menor de 10 segundos, de preferencia menor de 9 segundos, de mayor preferencia menor de 8 segundos, de preferencia menor de 7 segundos, de mayor preferencia menor de 6 segundos.
17. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que porque permite la dispersión de una o más de dichas composiciones farmacéuticas en 100 ml de agua a 25°C en un término

## ES 2 645 481 T3

de 2 minutos, de preferencia un término de 1 minuto, prácticamente sin agitación, proporcionando con esto una dispersión; pasando dicha dispersión a través de una pantalla de tamiz con una abertura de malla nominal de 710  $\mu\text{m}$ .

HOJA DE FLUJO DEL PROCESO

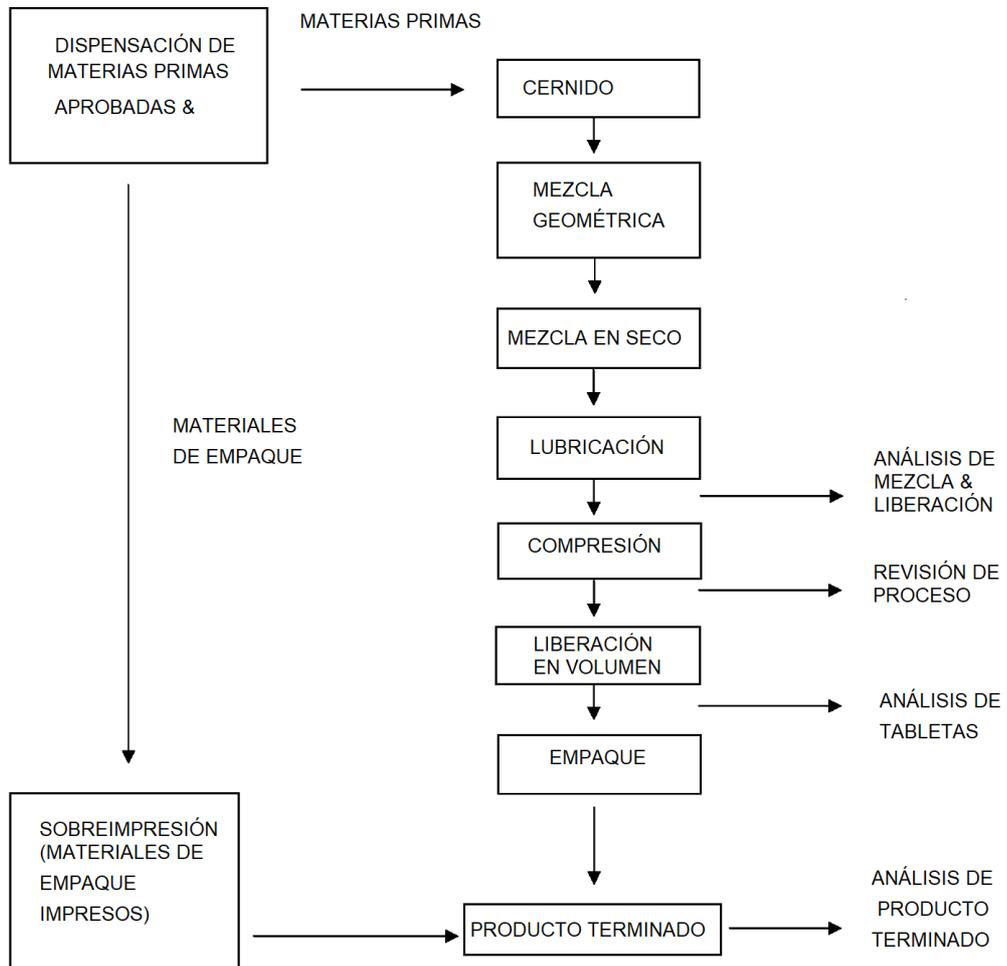


Fig. 1



Fig. 2A

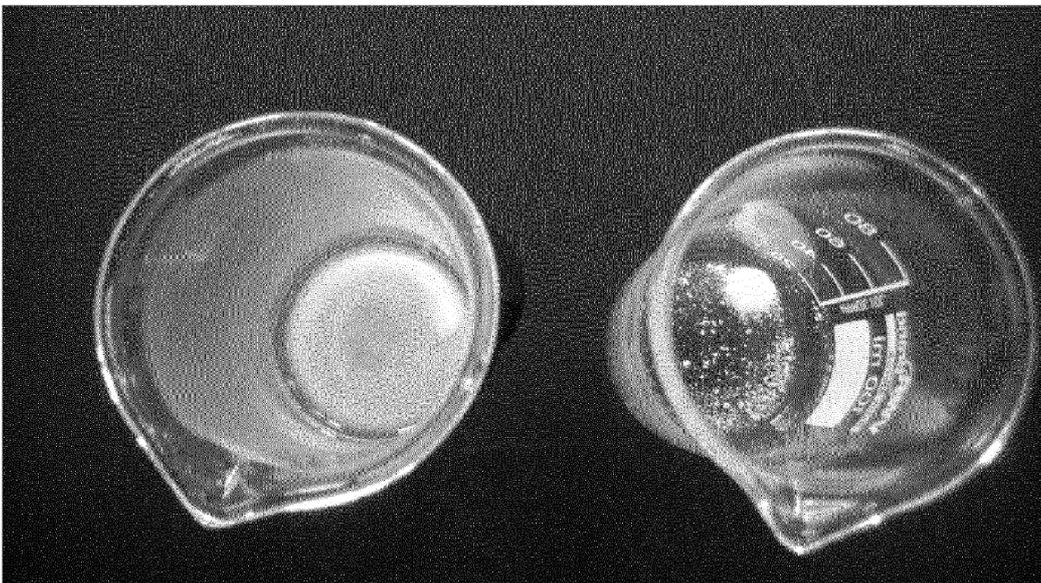


Fig. 2B

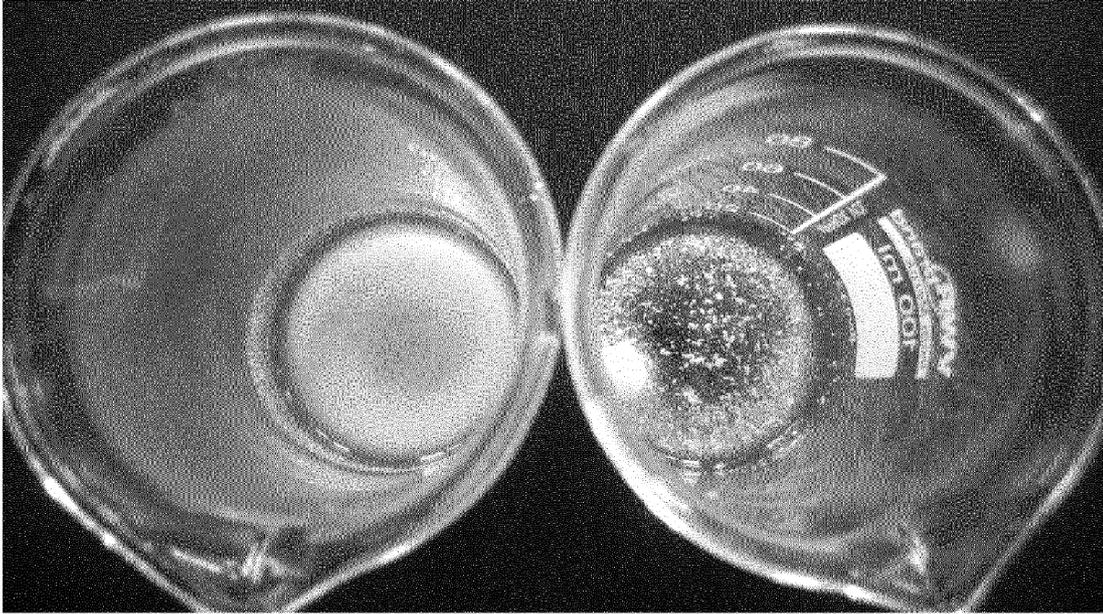


Fig. 2C

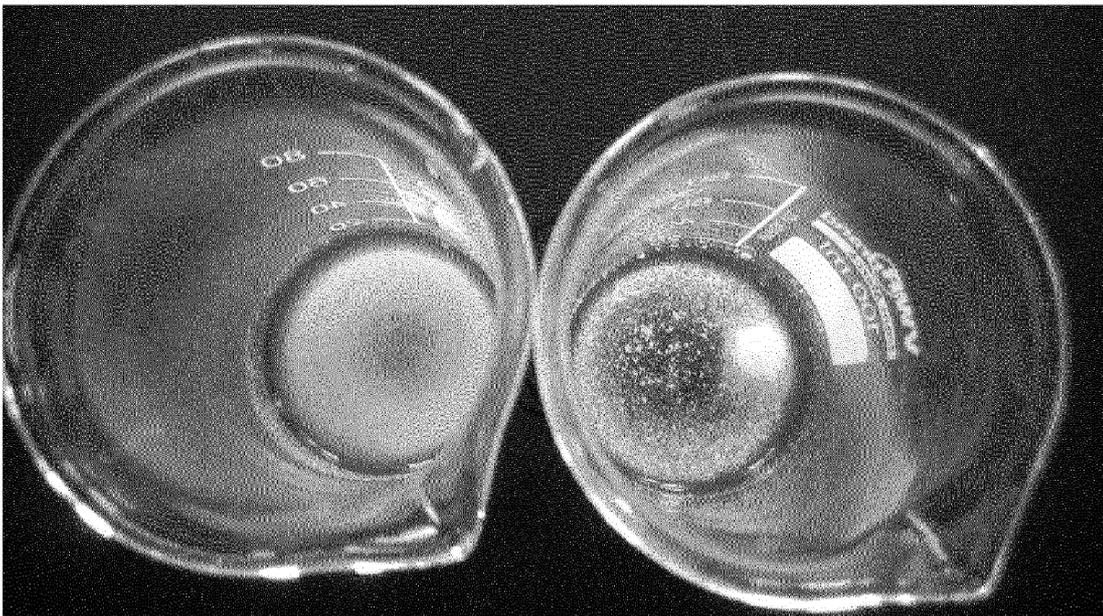


Fig. 2D