

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 293**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/64 (2006.01)
A61K 47/46 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 38/39 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2005 PCT/US2005/019589**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.07.2017 WO05120464**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2005 E 05758824 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 1765299**

54 Título: **Proceso para formular formas de dosificación de dispersión rápida que comprenden al menos una gelatina de pescado seleccionada basándose en el peso molecular**

30 Prioridad:

03.06.2004 US 860106

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2018

73 Titular/es:

**CATALENT U.K. SWINDON ZYDIS LIMITED
(100.0%)
60 York Street
Glasgow, G2 8JX, GB**

72 Inventor/es:

**WONG, DESMOND YIK TENGA;
BRZOWSKI, ANDRZEJ JANA y
GROTHER, LEON PAULA**

74 Agente/Representante:

CAMPello ESTEBARANZ, Reyes

Observaciones :

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

ES 2 654 293 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

Proceso para formular formas de dosificación de dispersión rápida que comprenden al menos una gelatina de pescado seleccionada basándose en el peso molecular

5

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas que comprenden una forma de dosificación de dispersión rápida, particularmente, a una forma de dosificación de dispersión rápida liofilizada que comprende gelatinas de pescado de peso molecular alto y estándar y combinaciones de las mismas.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Una ruta común para la administración de agentes farmacológicamente activos es una pluralidad de formas de dosificación orales; incluyendo dichas formas conocidas como comprimidos, píldoras, y cápsulas. Dichas formas de dosificación generalmente son convenientes, estables en almacenamiento y transporte, y conocidas para el usuario. Sin embargo, no están exentas de problemas, y estos problemas son a menudo significativos. Es extremadamente difícil para la mayoría de las personas tragar algunas de estas formas de dosificación orales sin agua complementaria. En este mundo tan vertiginoso, es frecuentemente incómodo o desagradable tener que tomar agua complementaria con medicamentos orales. Dichas dificultades se agravan para aquellos con dificultad para tragar, tales como, por ejemplo, niños y ancianos. Ciertas afecciones médicas, tal como Parkinsonismo u otros estados neurológicos, dificultan tragar las formas de dosificación orales, incluso con agua complementaria.

15

20

La necesidad de agua complementaria se puede evitar distribuyendo medicamentos líquidos. Sin embargo, estos son desagradables, así como difíciles de transportar y de dosificar de forma apropiada. Por consiguiente, los esfuerzos se han dirigido a la combinación de las mejores características de los medicamentos secos, por ejemplo, comprimidos, píldoras, o cápsulas, tal como su facilidad de transporte, dosificación precisa, y formas de producto robustas con las mejores características de los medicamentos líquidos, tal como su capacidad para ser tomados sin agua complementaria y por aquellos con dificultad para tragar.

30

Adicionalmente, las formas de dosificación orales para tragar implican un sistema complejo de variables involucradas en la disolución gastrointestinal de formas de dosificación y absorción de fármacos. Por consiguiente, existe un interés considerable en los medicamentos orales y la denominada "absorción pregástrica" de los principios activos. La absorción pregástrica es la absorción de principios activos desde que parten del canal alimentario previo al estómago. Por lo tanto, la absorción pregástrica incluye absorción bucal, sublingual, orofaríngea y esofágica. Los medicamentos absorbidos por dicha absorción pregástrica pasan directos al sistema circulatorio sistémico, evitando de este modo pasar primero el metabolismo en el hígado. Por consiguiente, la biodisponibilidad de los agentes absorbidos de esta manera también se puede aumentar. Esto significa que la dosis de dichos agentes se puede reducir mientras que aún produce los efectos beneficiosos deseados, y esta disminución de dosis puede dar como resultado una reducción correspondiente de efectos secundarios no deseados. La investigación actual, como se señala en la Patente de Estados Unidos N.º 6.110.486 de Dugger, muestra en particular que la absorción a través de la mucosa bucal representa una ruta de administración oral frecuentemente despreciada que no está disponible para fármacos en forma de comprimido, píldora, o cápsula.

35

40

Una dirección en estos esfuerzos ha sido el desarrollo de formas de dosificación farmacéuticas sólidas orales que se desintegren rápidamente en la boca. Estos materiales típicamente se denominan formas de dosificación de dispersión rápida. Se observa un ejemplo en la Patente de Estados Unidos N.º 5.079.018 de Ecanow, que describe una forma de dosificación de dispersión rápida que comprende una estructura esquelética porosa de un material de formación de gel o espuma hidratable y soluble en agua que se ha hidratado con agua. El material de formación de gel o espuma se vuelve rígido en el estado hidratado con un agente de rigidez y se deshidrata con un disolvente orgánico líquido a una temperatura de aproximadamente 0 grados C o por debajo para dejar espacios en del líquido de hidratación. Se han propuesto formas de dosificación farmacéuticas sólidas orales que se desintegran rápidamente en la boca y métodos para su preparación en los documentos GB A-1548022 y GB-A-2111423. Las formas de dosificación sólidas como se describen comprenden una red de matriz abierta que porta la sustancia farmacéuticamente activa, comprendiendo la matriz abierta un material portador soluble en agua o dispersable en agua que es inerte hacia la sustancia farmacéuticamente activa. Las formas de dosificación sólidas se preparan por la sublimación o eliminación del disolvente de una solución o suspensión que comprende la sustancia farmacéuticamente activa y el material portador. La sublimación o eliminación del disolvente se realiza preferiblemente por secado por congelación, o liofilización. Un enfoque típico es dosificar una solución o suspensión

50

55

de fármaco en blísteres de forma libre seguido de congelación rápida de la solución o suspensión y después liofilización. La liofilización elimina el hielo para dejar un comprimido poroso que, cuando se coloca en la lengua, se dispersa en pocos segundos. Después, el fármaco se traga con la saliva. Otros métodos para preparar formas farmacéuticas sólidas orales que se desintegran rápidamente en la boca se describen en las Patentes de los Estados Unidos N.º 5.039.540; 5.120.549; y 5.330.763, así como los documentos PCT/JP93/01631 y PCT/US93/12566. Otras patentes relevantes en esta tecnología son las Patentes de los Estados Unidos N.º 4.760.093; 4.760.094; y 4.767.789.

Como se observa en la técnica anterior, un agente de formación de matriz típico es la gelatina. Típicamente, se usa gelatina para dar suficiente resistencia a la forma de dosificación para evitar la rotura durante la retirada del envase, pero una vez colocada en la boca, la gelatina permite la inmediata dispersión de la forma de dosificación. La gelatina, que normalmente se utiliza en tales formulaciones, se define como una proteína obtenida por hidrólisis parcial de los tejidos colagenosos de mamífero, tales como piel, tendones, ligamentos y huesos. La gelatina también se puede obtener del pescado. En la comparación de las fuentes de gelatina, la etapa de calentamiento requerida del procesamiento de gelatina de mamífero aumenta el tiempo de procesamiento y los costes, aumentando de este modo los costes totales del proceso, en comparación con el de la gelatina de pescado. Adicionalmente, diversos factores culturales y religiosos, junto con las percepciones de riesgo para la salud en productos bovinos y porcinos, pueden hacer que la gelatina de pescado sea más atractiva para los consumidores que la gelatina de mamífero.

Particularmente para las formulaciones farmacéuticas, una alternativa ventajosa al uso de gelatina derivada de mamífero es el uso de gelatina de pescado, especialmente gelatina de pescado no gelificante. La gelatina de pescado no gelificante se obtiene preferiblemente de pescado de agua fría y tiene una temperatura de transición sol-gel, es decir, la temperatura a la que una solución de gelatina en agua, cambia entre un estado líquido y un estado en gel, que es inferior que la de la mayoría de las gelatinas derivadas de mamífero. Parece existir una relación entre la temperatura a la que el animal o pez metaboliza el alimento y las propiedades de la piel y las gelatinas extraídas resultantes.

La Patente de Estados Unidos N.º 6.709.669 ('669) de Murray muestra el uso de un vehículo a base de gelatina de pescado y un principio activo, designado para formas de dosificación tópicas y orales, así como un método de liofilización, o secado por congelación, y de envasado de una combinación del principio activo y la gelatina de pescado. En una realización preferida descrita en el documento '669, la composición de la invención es una forma de dosificación de dispersión rápida sólida que contiene una red del principio activo y un vehículo soluble en agua o dispersable en agua que comprende gelatina de pescado (por ejemplo, gelatina de pescado no gelificante), habiéndose formado la red por sublimación del disolvente a partir de una composición en el estado sólido que contiene el principio activo y una solución o dispersión del vehículo en un disolvente.

Sin embargo, la invención anterior de las formas de dosificación del documento '669 usó un grado de gelatina de pescado comercialmente disponible con un perfil de peso molecular definido por el proveedor (Croda Colloids, Ltd.; Cheshire, Inglaterra). Sin embargo, la gelatina es una entidad no homogénea de origen natural, capaz de variar químicamente de forma significativa y, por lo tanto, de variar considerablemente las propiedades físicas. A modo de ejemplo y no de limitación, la experimentación ha mostrado que usando una formulación que contiene ciertas concentraciones de ciertos grados de gelatina de pescado, puede no ser posible producir productos con una robustez física y apariencia superficial deseables. Por consiguiente, se ha buscado un medio para idear métodos de fabricación para los productos de gelatina de pescado, particularmente formas de dosificación de dispersión rápida, impulsados por una medición cuantificable de al menos una propiedad química de la gelatina. Idealmente, dichos parámetros medibles podrían mejorar la capacidad de diseñar de manera prospectiva y empírica un protocolo de fabricación con un alto grado de reproducibilidad comercialmente eficaz.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se sabe bien ahora que muchos de los problemas asociados al uso de gelatina de mamífero se pueden superar si la gelatina de pescado, especialmente gelatina de los denominados peces de "agua fría" no gelificante, se utiliza para preparar formas de dosificación de dispersión rápida.

En su configuración más general, la presente invención se adelanta al estado de la técnica con una diversidad de nuevas capacidades y supera muchos de los inconvenientes de las formas de dosificación anteriores de nuevas y novedosas formas.

En una de las configuraciones más sencillas, la presente invención proporciona un proceso para formular una

composición farmacéutica que comprende un vehículo y un principio activo (por ejemplo, fármaco, compuesto, y similares) en la que el vehículo es una combinación de dos gelatinas de pescado, seleccionadas, al menos en parte, basándose en el peso molecular, y la composición está en forma de una forma de dosificación de dispersión rápida que libera el principio activo en contacto con un fluido (por ejemplo, saliva, fluidos corporales, agua y similares).

- 5 En diversas realizaciones, se seleccionan diferentes gelatinas de pescado, seleccionadas, al menos en parte, basándose en el peso molecular, para optimizar el rendimiento composicional.

Se muestra una combinación de al menos dos gelatinas de pescado de diferentes perfiles de peso molecular para mejorar el rendimiento composicional de diversas formas de dosificación de dispersión rápida a través de un intervalo de formulaciones mejorado.

10

Esto describe entonces: Un proceso para preparar una composición farmacéutica que tiene una concentración de gelatina total final predeterminada en una forma de dosificación de dispersión rápida que contiene al menos un principio activo y al menos un vehículo inerte al principio activo seleccionado del grupo que consiste en combinaciones de gelatina de pescado de alto peso molecular y gelatina de pescado de peso molecular estándar. La

- 15 relación p/p de la gelatina de pescado de alto peso molecular con respecto a la gelatina de pescado de peso molecular estándar en el vehículo es de 50:50 a 25:75 para concentraciones de gelatina total finales del 3,5-4,0 % p/p de la composición, o la relación p/p de la gelatina de pescado de alto peso molecular con respecto a la gelatina de pescado de peso molecular estándar en el al menos un vehículo es de 35:65 a 10:90 para concentraciones de gelatina total finales del 4,0-6,0 % p/p de la composición. La gelatina de pescado de alto peso molecular (APM) es una gelatina en la que más del 50 % de la distribución del peso molecular es mayor de 30.000 g/mol (Daltons),

- 20 mientras que la gelatina de pescado de peso molecular estándar (PME) es una gelatina en la que más del 50 % de la distribución del peso molecular está por debajo de 30.000 g/mol (Daltons). Las etapas del proceso incluyen la selección de al menos un vehículo basado, al menos en parte, en el perfil de peso molecular del vehículo y la concentración de gelatina total final predeterminada pretendida de la composición y la formación de una mezcla de al

- 25 menos un principio activo y al menos un vehículo en un disolvente adecuado para crear una formulación. La formulación puede mostrar una viscosidad bastante constante durante un período de aproximadamente 48 horas.

- La formulación se dosifica entonces en unidades discretas a una temperatura de dosificación de 10 °C a 23 °C; las unidades discretas se solidifican; y el disolvente se elimina de las unidades discretas sólidas para formar una red de al menos un principio activo y al menos un vehículo. El proceso puede dar como resultado una concentración de
- 30 gelatina total final predeterminada de entre el 3,5 % y el 6 % p/p de la formulación final. La gelatina de pescado puede ser una gelatina de pescado no gelificante y puede ser una gelatina de pescado no hidrolizada, y el disolvente en algunas realizaciones es agua. El disolvente se puede eliminar por liofilización, secado por aire forzado, un segundo proceso de eliminación de disolvente; o por otros métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

- 35 En algunas realizaciones, el al menos un vehículo de gelatina de pescado comprende además una primera gelatina que comprende adicionalmente una gelatina de alto peso molecular en la que más del 60 % y mucho más preferiblemente más del 70 % de la distribución de peso molecular de la gelatina es mayor de 30.000 g/mol (daltons). En otras realizaciones, el al menos un vehículo de gelatina de pescado comprende además una segunda gelatina que comprende adicionalmente una gelatina de peso molecular estándar en la que más del 60 % y mucho
- 40 más preferiblemente más del 70 % de la distribución de peso molecular de la gelatina está por debajo de 30.000 g/mol (daltons).

Se describen diversas combinaciones, incluyendo aquellas en las que la combinación de gelatina de alto peso molecular y de peso molecular estándar contiene más del 50 % de gelatina de peso molecular estándar. Se pueden

45 formar combinaciones en las que la relación de gelatina de alto peso molecular con respecto a gelatina de peso molecular estándar (APM:PME) varía sustancialmente de 1:1 a 1:3 o de 35:65:1:9. La forma de dosificación de desintegración rápida oral sólida también puede contener agentes colorantes, agentes saporíferos, excipientes, y múltiples agentes terapéuticos.

- 50 En algunas realizaciones, la composición está diseñada para administración oral y libera el principio activo rápidamente en la cavidad oral, lo cual puede ocurrir de 1 a 30 segundos, más preferiblemente de 1 a 20 segundos, y mucho más preferiblemente de 1 a 10 segundos de ser colocada en fluido.

La enseñanza a continuación también describe las formas producidas por los procesos descritos anteriormente.

55

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las formas de dosificación de dispersión rápida que contienen combinaciones de gelatinas de pescado que difieren en los perfiles de peso molecular de la presente invención permiten un avance significativo en el estado de la

técnica. Las realizaciones preferidas de las formas de dosificación logran esto mediante nuevas y novedosas combinaciones de los elementos que demuestran capacidades previamente no disponibles pero preferidas y deseables.

5 La expresión "forma de dosificación de dispersión rápida", en un contexto *in vivo*, se refiere a formas de dosificación que se desintegran o se dispersan en 1 a 60 segundos, preferiblemente 1 a 30 segundos, más preferiblemente 1 a 10 segundos, y particularmente de 2 a 8 segundos, después de ser colocadas en contacto con un fluido. El fluido es preferiblemente el que se encuentra en la cavidad oral, es decir, saliva. En un contexto general, la expresión incluye todas las formas de dosificación previamente indicadas descritas en el presente documento, así como cualquier
10 forma de dosificación equivalente.

La expresión "de dispersión rápida" como se usa en los protocolos experimentales descritos en el presente documento, significa que la forma de dosificación sólida se dispersará en agua a 37 grados C en 60 segundos o menos. Las formas usualmente se desintegran en aproximadamente 5-20 segundos, más usualmente de 5 a 10
15 segundos o menos.

El siguiente protocolo se usó para ensayar y medir el tiempo de dispersión:

20 Ajustar la temperatura de un baño de agua adecuado a 37 °C +/- 0,5 °C. Comprobar que el nivel del agua está por encima de la línea de llenado mínimo; si no es así, añadir entonces agua según sea necesario. Poner aproximadamente 600 ml de agua en un vaso de precipitados de 1000 ml y colocar el vaso de precipitados en el baño de agua. Una vez que ha pasado el tiempo suficiente para que se produzca el equilibrio de temperatura, la temperatura del agua en el vaso de precipitados se comprueba usando un
25 termómetro calibrado y se registra. Cuando se ha alcanzado la temperatura correcta, el aparato de ensayo de dispersión está listo para su uso.

Una muestra de seis formas de dosificación de dispersión rápida se retira del envase. Estas unidades se deberán elegir aleatoriamente del lote bajo ensayo. Usando un par de pinzas, una única unidad de una de las formas elegidas se deja caer directamente sobre la superficie del agua en el vaso de precipitados. Se usa un cronómetro
30 calibrado para medir el tiempo que tarda la forma en humedecerse completamente. Este es el tiempo de dispersión en segundos. Repetir para todas las formas de dosificación de dispersión rápida en la muestra elegida asegurándose de que cada forma se deja caer sobre una región clara del agua en el vaso de precipitados, libre de los residuos de las unidades previamente dispersadas. Cada tiempo de dispersión para las seis unidades elegidas se registra.

35 Las composiciones de la invención son formas de dosificación de dispersión rápida sólidas que comprenden una red sólida del principio activo y un vehículo soluble en agua o dispersable en agua que contiene combinaciones de gelatina de pescado de alto peso molecular y gelatina de pescado de peso molecular estándar. Por consiguiente, el vehículo es inerte hacia el principio activo. La red se obtiene eliminando el disolvente de una composición en el
40 estado sólido, comprendiendo la composición el principio activo y una solución del vehículo en el disolvente. Las formas de dosificaciones finales de acuerdo con la invención se pueden preparar de acuerdo con el proceso descrito en Murray et al., Patente de Estados Unidos N.º 6.709.669 y Gregory et al., Patente de Reino Unido N.º 1.548.022, usando gelatina de pescado como vehículo. La eliminación del disolvente se puede realizar por diversos métodos, incluyendo a modo de ejemplo, sublimación, secado por aire forzado, y segundos procesos de eliminación de
45 disolvente, tales como los descritos en la Patente de Estados Unidos N.º 6.726.928 ('928).

Las formas de dosificación de dispersión rápida de la presente invención se formularon de acuerdo con el plan general como se describe a continuación:

50 Descripción general de las formulaciones

Material	Propósito
Gelatina de pescado (APM)	Formador de matriz
Gelatina de pescado (PME)	Formador de matriz
Manitol	Proporcionar rigidez de unidad y mejorar el aspecto, la textura, y el sabor
Hidróxido sódico (NaOH)	Ajuste del pH
Agua purificada	Disolvente (Eliminado durante el procesamiento)

La gelatina de alto peso molecular (APM) se define como una gelatina en la que más del 50 % de la distribución del peso molecular es mayor de 30.000 g/mol (Daltons), mientras que la gelatina de peso molecular estándar (PME) se

define como una gelatina en la que más del 50 % de la distribución del peso molecular está por debajo de 30.000 g/mol (Daltons).

En la presente invención, las distribuciones de peso molecular de las gelatinas se determinaron de acuerdo con el siguiente protocolo general:

El método cromatográfico para la determinación de las distribuciones de peso molecular de la gelatina usa una columna de protección TSK Gelsw (7,5 x 7,5 mm) y dos columnas principales TSK gel 4000SWXL (300 x 7,8 mm) en serie. La unidad de HPLC se ajusta con las siguientes condiciones: Caudal: 0,5 ml/min; Longitud de onda: 220 nm; Volumen de inyección: 20 µl; Temperatura de columna: 25 °C; Tiempo de realización: 70 min; y Composición de fases móviles: 71 g de sulfato sódico (Na₂SO₄), 15,6 g de dihidrogenofosfato sódico (NaH₂PO₄·2H₂O), y 25 g de dodecilsulfato sódico (C₁₂H₂₅NaO₄S) disueltos en 5 litros de agua y pH ajustado a pH 5,3 usando hidróxido sódico 1 N. Se usaron estándares de polietilenglicol y óxido de polietileno para marcar gradientes de 10 PM de 1900 a 439600 g/mol.

La muestra se preparó disolviendo 100 mg de gelatina en un matraz volumétrico de 100 ml completado hasta la marca con una mezcla de fase móvil al 90 % y etilenglicol al 10 %. Se puede usar cualquier paquete de software de HPLC/GPC estándar para analizar los datos.

20 Preparación general de las formulaciones y formas de dosificación de dispersión rápida

En lo sucesivo en el presente documento, el término "formulación" se usa para describir la composición antes de que se seque en su forma final, mientras que la expresión "forma de dosificación de dispersión rápida" se usa para describir el producto final después de la dosificación y el secado. Los datos informados a continuación se generaron a partir de las muestras hechas usando equipo a escala de laboratorio y procesos de fabricación con un tamaño de lote de 900 gramos para cada formulación de muestra. Para hacer una premezcla, se añadieron gelatina y manitol a una alícuota de agua purificada de no menos del 50 % en peso del requisito de lote predicho total en un recipiente de 1 litro y se agitó. Después, la premezcla se enfrió a 60 °C en un baño de agua y se agitó a 100 rpm durante 1 hora. Después, la premezcla se enfrió a las temperaturas de dosificación respectivas del protocolo experimental (5 °C, 10 °C, 15 °C, y 23 °C; como se detalla a continuación). La premezcla se completó entonces hasta 900 gramos con agua purificada. Se usó una velocidad de agitador de paletas de 100 rpm en todo el proceso de mezcla.

La premezcla se agitó a 100 rpm durante hasta 48 horas y se dosificó a temperaturas de dosificación respectivas (5 °C, 10 °C, 15 °C, y 23 °C; como se detalla a continuación). Se seleccionó el tiempo de retención de 48 horas para duplicar los protocolos de dosificación comerciales, donde las formulaciones pueden necesitar mantenerse durante períodos prolongados para permitir la terminación de la dosificación de un lote comercialmente dimensionado. La premezcla se dosificó en envases blíster preformados usando una bomba semiautomática ajustada para distribuir el peso de llenado apropiado, tal como 250 mg de peso de llenado en húmedo. Una vez dosificados, los envases blíster llenados se pasaron a través de un túnel de congelación por nitrógeno líquido usando una temperatura ajustada no más caliente de -50 °C y un tiempo de residencia típico de 3 minutos y 15 segundos. Todos los productos congelados se colocaron inmediatamente en una vitrina refrigerada ajustada a una temperatura suficientemente fría para asegurar que los productos dosificados se mantuvieran congelados durante el almacenamiento anterior a la liofilización. Los productos congelados se liofilizaron entonces usando una temperatura de anaquel de 0 °C y una presión de cámara de 0,5 mbar. Los productos liofilizados, es decir, las formas de dosificación de dispersión rápida, se colocaron entonces en una vitrina de almacenamiento en seco antes de la evaluación del producto terminado.

Métodos de evaluación

Para cada una de las formulaciones mantenidas a las diferentes temperaturas de dosificación, se hicieron las siguientes valoraciones:

Capacidad de dosificación - La formulación se comprobó para determinar signos de gelificación. La facilidad de dosificación usando una bomba de dosificación semiautomática se valoró visualmente para determinar la evidencia de bloqueo físico del tubo dosificador y para determinar la presencia de burbujas de aire en la solución dosificada. Las formulaciones que se gelificaron al final del tiempo de retención, no son dosificables, y no se ensayaron adicionalmente.

Viscosidad - La viscosidad de la premezcla se controló a intervalos regulares durante el período de retención de 48 horas. La viscosidad se ensayó usando un viscosímetro Viscotester Haake VT550 equipado

con un sensor rotativo NV. La viscosidad se registró a velocidades de cizalladura de entre 500 y 2500 (1/s) con la temperatura del sensor mantenida a la misma temperatura que la muestra.

Calidad microbiológica - A los tiempos de retención relevantes, se tomó una muestra de la formulación para el recuento viable total (TVC). Un recuento de menos de 1000 ufc/ml (unidades formadoras de colonias/ml se considera apto, y un recuento por encima de ese nivel se considera no apto). El TVC se determinó de acuerdo con el método de recuento de placas detallado en la European Pharmacopoeia (4ª Ed.) §2.6.12 ["Microbial Examination of Non-Sterile Products (Total Viable Aerobic Count)"]. Para el propósito de la presente invención, la calidad microbiológica se ensayó solamente como un parámetro consultivo, es decir, no se consideró finalmente ninguna formulación como insatisfactoria debido a que falló el TVC. Esto se decidió debido al hecho que la experimentación se realizó sin usar principio activo en las formas de dosificación de dispersión rápida. Las variaciones en el pH de las formulaciones, diversas características de un principio activo, y diversos conservantes, tales como, a modo de ilustración y no de limitación, agentes bacteriostáticos y bactericidas, pueden afectar a la calidad microbiológica de una forma de dosificación de dispersión rápida finalmente terminada.

La cantidad de un agente activo variará de acuerdo con el fármaco particular seleccionado y las necesidades del paciente. Sin embargo, el agente activo puede estar presente generalmente en una cantidad de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 85 %, típicamente de aproximadamente el 0,02 % a aproximadamente el 60 %, en peso de la composición de la forma de dosificación seca.

Las formas de dosificación de dispersión rápida se evaluaron para determinar lo siguiente:

Inspección visual del producto terminado - Aspecto superficial y defectos superficiales cosméticos, a veces incluyendo lo que se denomina como "nódulos", y evaluados bajo el término "Aspecto superficial", y la cantidad de residuo presente en la cavidad del envase blíster tras la retirada de la unidad.

Tiempo de dispersión - Por el protocolo detallado anteriormente, representando menos de 10 segundos una dispersión rápida; y representando más de 20 segundos una dispersión lenta, o inaceptable.

Variable - significa que el tiempo de dispersión fue menos consistente, pero siempre dentro de un intervalo aceptable; es decir, una muestra puede dispersarse en menos de 10 segundos en un experimento, pero luego se dispersa entre 10 y 20 segundos en otro experimento.

Como una evaluación de umbral, las composiciones de gelatina se formularon con exclusivamente gelatina de alto peso molecular (APM) o exclusivamente gelatina de peso molecular estándar (PME) (Norland Products, Inc.), como ejemplos comparativos no en consonancia con la presente invención. Las gelatinas APM se definen como gelatinas en las que más del 50 % de la distribución de peso molecular es mayor de 30.000 Daltons. Por el contrario, las gelatinas PME son gelatinas en las que más del 50 % de la distribución de peso molecular está por debajo de 30.000 Daltons.

TABLA 1 - Formulaciones de peso molecular alto y estándar

Código de lote	Gelatina APM; % p/p	Gelatina PME; % p/p	Manitol % p/p	Temp. de dosificación (°C)
1A	3,5	0	2,96	5
1B	3,5	0	2,96	23
2A	5	0	4,23	5
2B	5	0	4,23	23
3A	6,5	0	5,5	5
3B	6,5	0	5,5	23
4A	0	3,5	2,96	5
4B	0	3,5	2,96	23
5A	0	5	4,23	5
5B	0	5	4,23	23
6A	0	6,5	5,5	5
6B	0	6,5	5,5	23

TABLA 2 - Resultados de evaluación de formulaciones APM

Código de lote	Conc. de gelatina %	°C	Capacidad de dosificación	Viscosidad	Recuento viable total	Aspecto superficial	Residuo	Dispersión
3A	6,5	5	Gelificado	*	*	*	*	*
3B	6,5	23	Satisfactorio	Constante	No apto	Bueno	No	Lento
2A	5,0	5	Gelificado	*	*	*	*	*
2B	5,0	23	Satisfactorio	Constante	No apto	Bueno	No	Lento
1A	3,5	5	Gelificado	*	*	*	*	*
1B	3,5	23	Satisfactorio	Constante	No apto	Aceptable	No	Rápido

* = No ensayado

TABLA 3 - Resultados de evaluación con formulaciones PME - Temperaturas de dosificación de 5 °C y 23 °C

Código de lote	Conc. de gelatina %	Temp. de dosificación °C	Capacidad de dosificación	Viscosidad	Recuento viable total	Aspecto superficial	Residuo	Dispers.
6A	6,5	5	No satis.	Variable	Apto	Aceptable	Poco	Variable
6B	6,5	23	Satisfactorio	Constante	No apto	Aceptable	Poco	Variable
5A	5,0	5	No satis.	Variable	Apto	Aceptable	Alguno	Rápido
5B	5,0	23	*	*	*	*	*	*
4A	3,5	5	No satis.	Variable	Apto	Deficiente	Alguno	Variable
4B	3,5	23	Satisfactorio	Muy lenta	No apto	Aceptable	Poco	Rápido

* = No ensayado

- 5 Los problemas que llegaron a ser evidentes se cree que estaban relacionados con la selección de la temperatura de dosificación. En cuanto a las formulaciones exclusivamente de alto peso molecular (APM), véase en la Tabla 2, dosificadas a una temperatura de 5 °C, todas las formulaciones que contienen exclusivamente gelatina de alto peso molecular se gelificaron, haciendo imposible realizar la evaluación adicional o la dosificación. A una temperatura de dosificación de 23 °C, todas las formulaciones que contenían exclusivamente gelatina de alto peso molecular fallaron el recuento viable total; parece que la alta temperatura de dosificación facilitó el crecimiento de bacterias.

En cuanto a las formulaciones exclusivamente de peso molecular estándar, véase en la Tabla 3, a una temperatura de dosificación de 5 °C, todas las formulaciones fueron insatisfactorias en los parámetros de dosificación. Se apreció inicialmente un aumento de la viscosidad seguido de una disminución con el tiempo. Como con las formulaciones exclusivamente de alto peso molecular, toda las formulaciones de peso molecular estándar dosificadas a 23 °C fallaron en el recuento viable total, lo que dio como resultado el abandono de la prueba antes de los datos finales en el Lote 5B. Las formulaciones PME mostraron generalmente tiempos de dispersión variables. Las formulaciones que mostraron "capacidad de dosificación no satisfactoria" o "que fallaron" el TVC no se ensayaron para determinar la dispersión.

- 20 Debido a que la temperatura aparentemente estaba relacionada con un mal rendimiento de las formulaciones anteriores, las formulaciones de peso molecular alto y estándar similares se evaluaron con temperaturas de dosificación de formulación más intermedias; por ejemplo, 10 °C y/o 15 °C. Adicionalmente, las formulaciones que comprendían el 4,0 % y el 3,0 % p/p de concentración de gelatina de alto peso molecular total se ensayaron, ya que eran formulaciones que comprendían exclusivamente gelatina de peso molecular estándar a una concentración del 25 5,5 %. Al mismo tiempo, se realizó un ensayo limitado de formulaciones equilibradas (50:50) combinando formulaciones de peso molecular alto y estándar. Las formulaciones se observan en la Tabla 4. Las formulaciones de las Tablas 4-5 son ejemplos comparativos no en consonancia con la presente invención.

TABLA 4 - Formulaciones de peso molecular alto y estándar; temperaturas de dosificación intermedias:

30 Formulaciones de peso molecular alto y estándar combinadas

Código de lote	Gelatina APM; % p/p	Gelatina PME; % p/p	Manitol % p/p	Temp. de dosificación (°C)
3C	6,5	0	5,5	10
3D	6,5	0	5,5	15
12C	5	0	2,96	10
17C	3	0	2,54	10
22C	4	0	3,38	10
6C	0	6,5	5,5	10

Código de lote	Gelatina APM; % p/p	Gelatina PME; % p/p	Manitol % p/p	Temp. de dosificación (°C)
6D	0	6,5	5,5	15
16C	0	5,5	4,65	10
11C	0	5	2,96	10
7C	3,25	3,25	5,5	10
7D	3,25	3,25	5,5	15

TABLA 5 - Resultados de evaluación con formulaciones APM - Temperaturas de dosificación de 10 °C y 15 °C

Conc. de gelatina %	°C	Capacidad de dosificación	Viscosidad	Recuento viable total	Aspecto superficial	Residuo	Dispersión
6,5	10	Gelificado	*	*	*	*	*
6,5	15	Satisfactorio	Constante	Apto	Bueno	No/Poco	Lento
5,0	10	Difícil	Variable	Apto	Bueno	No	Lento
4,0	10	Difícil	Aumento con el tiempo	Apto	Aceptable	No	Variable
3,0	10	Difícil	Ligero aumento con el tiempo	Apto	Deficiente	No	Rápido

* = No ensayado

Los resultados de evaluación, observados en la Tabla 5, indicaron un mejor rendimiento que el observado a las temperaturas de dosificación de 5 °C y 23 °C (Tablas 2 y 3), sin embargo, siguió habiendo problemas significativos. A una temperatura de dosificación de 10 °C, el rendimiento de la formulación de exclusivamente alto peso molecular siguió siendo problemático. La mezcla de gelatina a esta temperatura mostró la tendencia a llegar a ser más viscosa con el tiempo. A la temperatura de dosificación de 10 °C, la formulación de concentración de gelatina total del 6,5 % se gelificó y, por lo tanto, fue imposible de dosificar y evaluar. Las formulaciones restantes, que varían de concentraciones de gelatina totales del 3,0 al 5,0 % (temperatura de dosificación de 10 °C, fueron difíciles de dosificar debido al bloqueo del tubo dosificador. Una descripción detallada de las mediciones de viscosidad para las formulaciones de APM se presenta en la Tabla 6.

Por ejemplo, el Lote 12C, una formulación de concentración de gelatina total del 5,0 % mantenida a 10 °C mostró un triplicado aproximado de viscosidad desde el tiempo inicial al punto de retención de 34 horas seguido de un retorno a niveles de viscosidad casi originales en 49 horas. El Lote 22C, una concentración de gelatina total del 4,0 % mantenida a 10 °C, mostró el doble aproximado de los niveles de viscosidad desde el tiempo inicial al tiempo máximo, sin tender hacia una reducción a niveles originales. Dichos cambios dependientes del tiempo en la viscosidad pueden poseer problemas significativos para la producción comercial, ya que las formulaciones pueden llegar a ser demasiado viscosas de dosificar antes de que sea posible completar un lote comercialmente dimensionado. Los ejemplos de la Tabla 6 son ejemplos comparativos no en consonancia con la presente invención.

TABLA 6 - Formulaciones APM; Valoración detallada de la viscosidad

Conc. de gelatina %	Temp. de dosificación °C	Código de lote	Tiempo de retención (horas)	Viscosidad (mPas) @ Tasa de cizalladura (1/s)				
				500	1000	1500	2000	2500
6,5	10	3C		No se dosificó como solución gelificada				
6,5	15	3D	Inicial	16,0	15,1	14,6	14,4	14,6
			18	16,9	15,8	15,5	15,3	14,9
			24	17,7	17,1	16,9	16,5	16,2
			32	16,3	15,0	13,8	13,0	-
			43	17,6	16,5	16,6	15,9	15,8
			48	17,5	16,7	16,3	15,6	16,4
6,5	23	3B	Inicial	13,01	12,34	12,04	11,88	11,82
			23	14,31	13,14	13,44	12,73	12,65
			42	Nota 1	Nota 1	Nota 1	Nota 1	Nota 1
5,0	5	2A		No se dosificó como solución gelificada				
5,0	10	12C	Inicial	10,0	10,1	9,4	9,6	9,2
			10	15,2	-	-	-	-
			19	11,0	10,8	10,2	10,3	10,3
			25	10,1	10,2	9,7	9,7	9,7

Conc. de gelatina %	Temp. de dosificación °C	Código de lote	Tiempo de retención (horas)	Viscosidad (mPas) @ Tasa de cizalladura (1/s)				
				500	1000	1500	2000	2500
			34	34,2	29,6	27,3	26,3	24,6
			43	12,6	12,1	12,1	11,6	11,6
			49	11,1	10,9	10,9	10,5	10,4
5,0	23	2B	Inicial	7,47	7,16	7,75	7,09	7,31
			23	7,74	7,49	7,64	7,34	7,28
			42	6,81	7,07	6,86	7,31	7,28
4,0	10	22C	Inicial	9,2	8,8	9,4	8,8	8,8
			12	11,5	11,2	11,0	11,0	10,7
			25	14,3	13,3	12,6	12,4	12,1
			36	15,2	14,6	13,6	13,4	12,9
			49	18,9	17,7	16,8	15,8	15,0
3,5	5	1A	No se dosificó como solución gelificada					
3,5	23	1B	Inicial	4,16	4,80	4,62	4,73	4,53
			23	4,51	4,46	4,78	4,51	4,70
			42	4,33	3,95	4,70	4,44	4,42
3,0	10	17C	Inicial	6,1	5,9	5,6	5,7	5,8
			18	6,6	7,0	6,6	6,5	6,7
			24	7,1	6,7	6,7	6,6	6,5
			41	8,9	8,5	8,5	8,2	8,2
			49	8,6	8,4	8,4	7,7	7,7

Nota 1: La muestra no se ensayó debido a un problema informático para la adquisición de datos.

En vista del hecho que todos los lotes mantenidos a 23 °C fallaron en la prueba de recuento viable total para el crecimiento bacteriano, la única formulación que muestra un comportamiento de dosificación generalmente satisfactorio fue una formulación que comprende un 6,5 % de concentración de gelatina total mantenida a 15 °C (Lote 3D). Mientras que el funcionamiento fue aceptable para esta formulación a 15 °C, se apreció que esta temperatura representaba una diferencia relativamente pequeña en la temperatura operativa desde la experiencia a 23 °C del Experimento 1, en el que las formulaciones similares fallaron en el recuento viable total. Por lo tanto, la utilización de este modelo en una base de producción pudo representar temperaturas de procesamiento que estaban inaceptablemente cercanas a las que promueven el crecimiento bacteriano en el producto. Adicionalmente, esta formulación (Lote 3D; 6,5 % de gelatina APM mantenida a 15 °C) fue menos óptima con respecto a otras características, ya que dejó menos residuos en el envase después de la eliminación y mostró tanto dispersión lenta como desintegración lenta.

En inspección visual, todas las formulaciones que contienen exclusivamente gelatina de alto peso molecular dan un producto con una buena apariencia blanca. Se apreció que el aspecto superficial fue bueno o aceptable para aquellas unidades con niveles mayores de concentración de gelatina, es decir, por encima del 4,0 % p/p de gelatina. A medida que la concentración de la gelatina se redujo, es decir, a o por debajo del 4,0 % p/p de gelatina, se encontró que las formulaciones tenían más defectos superficiales. No quedó ningún residuo o quedó una cantidad muy pequeña en el envase después de la eliminación del producto. Al 3 % p/p de gelatina de alto peso molecular, el aspecto superficial es malo.

Debido a la promesa mostrada a temperaturas de procesamiento de 10 °C y 15 °C, se realizó una segunda ronda de experimentación para refinar el entendimiento del rendimiento a diversos niveles de concentración de gelatina y temperatura en aumento. Los resultados después se mapearon en datos de acuerdo con el siguiente protocolo. Se formularon formulaciones de gelatina variables y se evaluaron en cinco criterios de valoración, detallados a continuación, y se puntuaron sobre la base de dos puntos para buen rendimiento en cada categoría, un punto para rendimiento aceptable en cada categoría, y cero puntos para rendimiento inaceptable en cada categoría como se observa en la Tabla 7. Las formulaciones se puntuaron en cuanto a la dosificación y viscosidad de la formulación, es decir, las calidades de dosificación y viscosidad de la formulación antes de la liofilización y el envasado; y en cuanto al aspecto, resistencia, y dispersión de la forma de dosificación de dispersión rápida terminada. Las puntuaciones se sumaron, con un cero en cualquier categoría actuando como un descalificador, es decir, reduciendo la puntuación para el producto particular a cero. Por consiguiente, las formas de dosificación de dispersión rápida podrán tener puntuaciones de 0, o 5-110, siendo cinco la puntuación mínimamente aceptable y 10 siendo una puntuación óptima.

TABLA 7 - Sistema de puntuación del mapeo de datos

Descripción de los resultados	Puntuación	Valoraciones sobre la formulación	
		Rendimiento de la dosificación	Viscosidad
Bueno	2	Dosificación de la formulación sin problema	La viscosidad permanece relativamente constante
Aceptable	1	Aún dosificable con algunas dificultades debido a que la formulación se vuelve más viscosa	Pequeño cambio en la viscosidad (pequeño aumento o disminución gradual desde el inicio)
No satisfactorio	0	No puede dosificarse ya sea debido a que la formulación se asienta en un gel o un semi-gel que se vuelve demasiado difícil de dosificar. Salpicaduras y goteo durante la dosificación	Aumento o disminución de la viscosidad relativamente apreciable desde el inicio

Descripción de los resultados	Puntuación	Valoraciones sobre el producto terminado		
		Aspecto	Resistencia	Dispersión
Bueno	2	Buen aspecto superficial sin defectos superficiales	Fácilmente extraíble de la cavidad del blíster sin residuo de las unidades en las cavidades del blíster	Dispersión en agua en <10 s
Aceptable	1	Aspecto superficial promedio con algunos o pocos defectos superficiales	Fácilmente extraíble de la cavidad del blíster con algo o poco residuo en las cavidades del blíster	Dispersión en agua en <20 s
No satisfactorio	0	Aspecto superficial deficiente con gran número de defectos superficiales	Frágil y quebradizo cuando se extrae de la cavidad del blíster. Gran cantidad de residuo restante en la cavidad del blíster	Dispersión en agua; >20 s, o no se dispersa

Las puntuaciones resultantes se mapearon según los datos en una matriz tubular, como se observa en la Tabla 8, para discernir visualmente tendencias en el comportamiento de la formulación. Los parámetros medidos actuales se muestran en tipo numérico ampliado. Los puntos de datos no medidos que están entre los puntos medidos se pronosticaron basándose en el rendimiento de los puntos de datos circundantes en la matriz; por ejemplo, en la Tabla 8, cuando las formulaciones de gelatina se dosificaron a 5 °C, los puntos de datos medidos a concentraciones de gelatina del 3,5 %, 5 %, y el 6,5 % mostraron que todas las formulaciones se gelificaron, haciendo la dosificación poco práctica. Por lo tanto, se predice un comportamiento de gelificación similar para las formulaciones con concentraciones de gelatina del 3 %, 4 %, 5,5 %, y el 6 %. Los ejemplos con concentración de gelatina al 3 % o el 6,5 % en la formulación son ejemplos comparativos, no en consonancia con la presente invención. En los experimentos tanto actuales como predichos, para todas las formulaciones que muestran una puntuación de menos de 10, es decir, una menor que la puntuación óptima, el parámetro de evaluación que origina la reducción de puntuación se identifica entre paréntesis por debajo de la puntuación.

La valoración microbiológica, es decir, el recuento viable total (TVC), se observó para cada formulación pero no se calculó numéricamente como parte del mapeo de datos. Como se ha analizado anteriormente, todos los experimentos se realizaron usando formulaciones estandarizadas sin principio activo. Los TVC son sugerentes solamente de los resultados en la producción real; puesto que las composiciones de formulación, pH, y aditivos posibles, tales como antibióticos u otros aditivos biostáticos, pueden afectar al TVC resultante. Por ejemplo, una temperatura de procesamiento relativamente caliente, tal como los niveles de 23 °C usados en este experimento, pueden originar resultados de TVC inaceptables con ciertas formulaciones, pero otras formulaciones pueden ser susceptibles a componentes adicionales o manipulaciones que hacen factible el procesamiento a esta temperatura.

TABLA 8 - Gelatina de alto peso molecular (APM)

Conc. de gelatina %	3	3,5	4	5	5,5	6	6,5
5 °C	Sin datos - Predicción	0 (Sol. gelificada)	Sin datos - Predicción 0	0 (Sol. gelificada)	Sin datos - Predicción 0	Sin datos - Predicción 0	0 (Sol. gelificada)

Conc. de gelatina %	3	3,5	4	5	5,5	6	6,5
	0 (sol. gelificada)		(sol. gelificada)		(sol. gelificada)	(sol. gelificada)	
10°C	0 (aspecto)	9 (viscosidad)	0 (dosificación)	0 (dosificación y dispersión)	Sin datos - Predicción 0 (dosificación y dispersión)	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada)	0 (sol. gelificada)
15°C	Sin datos - Predicción 0 (aspecto)	Sin datos - Predicción 9 (viscosidad)	Sin datos - Predicción 9 (dosificación)	Sin datos - Predicción 0 (dispersión)	Sin datos - Predicción 0 (dispersión)	Sin datos - Predicción 0 (dispersión)	0 (dispersión)
23°C	Sin datos - Predicción 0 (aspecto)	10	Sin datos - Predicción 10	0 (dispersión)	Sin datos - Predicción 0 (dispersión)	Sin datos - Predicción 0 (dispersión)	0 (dispersión)

* Las formulaciones con gelatina de pescado APM exclusivas son ejemplos comparativos, no en consonancia con el alcance de la presente invención.

El uso de la evaluación multifactorial, con un rendimiento inaceptable en cualquier área de valoración que actúa como un descalificador, junto con el mapeo de datos, expuso problemas significativos con las formulaciones exclusivamente de alto peso molecular. Por ejemplo, mientras que una formulación del 6,5 % de gelatina dosificada a 15 °C mostró parámetros de dosificación aceptables en los primeros experimentos (Tablas 5 y 6); el tiempo de dispersión inaceptable la convirtió en una formulación comercialmente no viable. En resumen, para las formulaciones que contienen solamente gelatina de pescado de alto peso molecular, no es posible mantener una temperatura de dosificación a 5 °C debido a la gelificación de la formulación. En general, la dosificación a una temperatura de 10 °C es posible pero se pueden experimentar dificultades en la dosificación a tiempos de retención de solución más largos debido a un aumento gradual en la viscosidad en el tiempo. Mantener la temperatura de dosificación por encima de 10 °C proporciona una dosificación aceptable cuando la viscosidad permanece bastante constante.

Sin embargo, la calidad microbiológica de la solución se ve comprometida si se usa una temperatura de dosificación por encima de 15 °C, como se observa en las muestras mantenidas a 23 °C. Adicionalmente, los resultados indican que el uso de gelatina de pescado exclusivamente de alto peso molecular produce unidades sin o con bajos niveles de defectos superficiales y ningún residuo. Dado que las formulaciones APM con concentraciones de gelatina total del 4,0 % o menos, observadas generalmente en las primeras cuatro columnas de la matriz de la Tabla 8, mostraron generalmente parámetros de desintegración y dispersión rápida (aunque fueron difíciles de dosificar a baja temperatura debido a la aireación de la mezcla en la línea de dosificación), se dedujo que las concentraciones relativamente mayores de gelatina APM contribuyen a malas características de desintegración y dispersión. En resumen, mientras fue posible formular un producto aceptable que utilice solamente gelatina APM, hubo limitaciones significativas y el producto pareció más factible para formulaciones que comprenden menos del 5 % p/p de gelatina. Debido a estas limitaciones, se realizó la evaluación de formulaciones que utilizan gelatina de pescado de peso molecular estándar (PME), en particular, para evaluar el comportamiento de las formulaciones que tienen más del 5 % p/p de gelatina PME. Las formulaciones de las Tablas 9 y 10 son ejemplos comparativos no en consonancia con la presente invención.

TABLA 9 - Resultados de evaluación con formulaciones PME

Conc. de gelatina %	Temp. de dosificación °C	Capacidad de dosificación	Viscosidad	Recuento viable total	Aspecto superficial	Residuo	Dispersión
6,5	10	Difícil	Variable	Apto	Aceptable	Poco	Variable
6,5	15	Satisfactorio	Constante	Apto	Aceptable	Poco	Variable
5,5	10	Satisfactorio	Constante	Apto	Aceptable	No	Rápido
5,0	10	Satisfactorio	Constante	Apto	Aceptable	No	Rápido

TABLA 10 - Formulaciones PME: Valoración detallada de la viscosidad

Conc. de gelatina %	Temp. de dosificación °C	Código de lote	Tiempo de retención	Viscosidad (mPas) @ Tasa de cizalladura (1/s)				
				500	1000	1500	2000	2500
6,5	5	6A	Inicial	13,55	12,51	11,98	11,82	11,52
			23	23,67	21,38	20,20	19,51	19,06
			42	12,69	11,60	11,72	11,17	10,79
6,5	10	6C	Inicial	7,7	8,0	7,7	7,6	7,8
			18	8,4	8,7	8,1	8,5	8,2
			24	8,3	8,3	8,5	8,0	7,9
			32	11,7	10,7	10,9	10,3	10,3
			43	13,3	12,4	12,6	12,1	11,9
			48	8,2	8,4	7,9	8,2	8,1
6,5	15	6D	Inicial	7,6	7,3	7,3	6,9	6,7
			18	-	-	-	-	-
			24	7,7	7,2	6,7	7,0	6,9
			32	7,2	7,0	6,9	6,8	6,9
			43	7,3	7,1	6,8	7,0	7,0
			48	7,4	7,3	7,1	7,1	6,7
6,5	23	6B	Inicial	5,83	5,56	5,64	5,77	5,84
			23	6,08	5,86	5,23	5,81	5,51
			48	-	-	-	-	-
5,5	10	16C	Inicial	6,5	6,3	6,1	6,3	6,4
			18	6,2	6,8	6,5	6,6	6,7
			24	6,4	6,3	6,5	6,5	6,8
			41	6,9	6,9	6,8	6,9	6,7
			49	6,6	7,0	6,4	6,6	6,8
5,0	5	5A	Inicial	6,71	7,13	7,49	7,07	7,21
			23	17,73	16,36	15,58	14,97	14,70
			42	8,29	7,44	7,72	7,10	7,02
5,0	10	11C	Inicial	5,4	5,1	5,3	5,2	5,3
			10	4,3	Nota 1	Nota 1	Nota 1	Nota 1
			19	4,3	4,9	4,9	5,0	4,7
			25	4,9	5,0	4,8	5,0	5,0
			34	6,9	6,1	5,5	5,7	5,7
			43	4,6	5,1	5,2	5,0	5,3
			49	4,7	5,1	4,8	5,3	5,1
3,5	5	4A	Inicial	4,90	4,37	5,11	4,36	4,76
			23	7,56	7,26	7,51	7,11	6,97
			48	5,02	4,64	4,95	4,41	4,52

Nota 1: La muestra no se ensayó debido a un problema informático para la adquisición de datos.

En cuanto a las formulaciones que contienen solamente gelatina de peso molecular estándar, observadas en las Tablas 9 y 10, las formulaciones que contienen más del 5,5 % de gelatina a menudo presentan dificultad en la dosificación debido a la aireación de la mezcla a baja temperatura, mientras que la concentración de gelatina al 6,5 % dosificada a 15 °C presenta parámetros de dosificación satisfactorios pero dispersión variable. Las formulaciones con mayor contenido de gelatina (6,5 %) tuvieron mejor aspecto superficial, pero tendieron a tener tiempos de dispersión variables. Por otra parte, las formulaciones con el 5,5 % o menos de gelatina PME total tuvieron más defectos superficiales, pero dispersión rápida. El Lote 16C mostró buenas características de viscosidad, pero presentó un aspecto superficial algo deficiente, al igual que el Lote 11C. Al igual que el experimento anterior que usó formulaciones exclusivamente de alto peso molecular, se realizó una ronda de experimentos usando exclusivamente gelatina de peso molecular estándar, y utilizando la misma escala de evaluación multifactorial y mapeo de datos que el experimento APM anterior. Los resultados se observan en la Tabla 11. Las formulaciones de la Tabla 11 son ejemplos comparativos, no en consonancia con la presente invención.

TABLA 11 - Gelatina de peso molecular estándar (PME)

Conc. de gelatina %	3	3,5	4	5	5,5	6	6,5
5 °C	Sin datos - Predicción 0 (dosificación, aspecto)	0 (dosificación, aspecto)	Sin datos - Predicción 0 (dosificación)	0 (dosificación, viscosidad)	Sin datos - Predicción 0 (dosificación, viscosidad)	Sin datos - Predicción 0 (dosificación, viscosidad)	0 (dosificación, viscosidad, dispersión)
10°C	Sin datos - Predicción 0 (dosificación, aspecto)	0 (aspecto)	0 (aspecto)	9 (aspecto)	9 (aspecto)	9 (aspecto)	0 (dispersión)
15°C	Sin datos - Predicción 0 (aspecto)	Sin datos - Predicción 0 (aspecto)	Sin datos - Predicción 0 (aspecto)	Sin datos - Predicción 9 (aspecto)	Sin datos - Predicción 9 (aspecto)	Sin datos - Predicción 9 (aspecto)	0 (dispersión)
23°C	Sin datos - Predicción 0 (aspecto)	0 (aspecto)	Sin datos - Predicción 0 (aspecto)	Sin datos - Predicción 9 (aspecto)	Sin datos - Predicción 9 (aspecto)	Sin datos - Predicción 9 (aspecto)	0 (dispersión)

Como se señaló, como un adjunto a los estudios de APM/PME detallados anteriormente, se realizó una experimentación limitada con una composición comparativa que contenía una mezcla equivalente de gelatina de alto peso molecular y estándar, a un total del 6,5 % de concentración de gelatina total. Sorprendentemente, como se observa en la Tabla 12, esta mezcla se mostró prometedora, presentando buenos parámetros de dosificación y 5 viscosidad, pocos defectos superficiales y poco residuo en envase, pero con un comportamiento de dispersión lento. Por consiguiente, la experimentación se expandió usando relaciones variables de gelatina de pescado de alto peso molecular y estándar a temperaturas de dosificación variables, como se observa en la Tabla 13.

10 TABLA 12 - Resultados de evaluación con formulaciones APM y PME combinadas - Temperaturas de dosificación de 10 °C y 15 °C

Relación de gelatina APM:PME	°C	Capacidad de dosificación	Viscosidad	Recuento viable total	Aspecto superficial	Residuo	Dispers.
3,25/3,25	10	Gelificado	*	*	*	*	*
3,25/3,25	15	Satisfactorio	Constante	Apto	Bueno	Poco	Lento

* = No ensayado

TABLA 13 - Resultados de evaluación con formulaciones APM y PME combinadas; 6,5 %-5,0 % de gelatina total; relación variable de APM:PME

Conc. de gelatina %	Temp. de dosificación °C; Relación APM:PME	Capacidad de dosificación	Viscosidad	Recuento viable total	Aspecto superficial	Residuo	Dispersión
6,5	15° 50:50	Satis.	Constante	Apto	Poco	Poco	Lento
6,5	10° 50:50	Gelificado	*	*	*	*	*
6,5	10° 10:90	Satis.	Ligero aumento, después disminución con el tiempo	Apto	Alguno	No	Rápido
6,5	10° 5:95	Satis.	Ligero aumento, después disminución con el tiempo	Apto	Alguno	No	Rápido
6,5	10° 3:97	Satis.	Ligero aumento, después disminución con el tiempo	Apto	Alguno	Poco	Rápido
5,5	10° 25:75	Satisf. al inicio, insatisf. a las 48 h	Ligero aumento con el tiempo	Apto	No/Pocas burbujas	No	Variable
5,0	10° 50:50	Satisfactorio al inicio, insatisf. a las 48 h	Aumento y disminución con el tiempo	Apto	No	No	Variable
5,0	10° 35:65	Satisfactorio al inicio, insatisf. a las 48 h	Aumento lento con el tiempo	Apto	No	No	Variable
5,0	10° 25:75	Satisf.	Ligero aumento, después disminución con el tiempo	Apto	No	No	Rápido
5,0	10°	Satisf.	Ligero	Apto	No	No	Rápido

Conc. de gelatina %	Temp. de dosificación °C; Relación APM:PME	Capacidad de dosificación	Viscosidad	Recuento viable total	Aspecto superficial	Residuo	Dispersión
	10:90		aumento con el tiempo				
* = No ensayado Nota 1: Los ejemplos de concentración de gelatina al 6,5 % son ejemplos comparativos, no en consonancia con la presente invención.							

Como se observa en la Tabla 13, se obtuvieron excelentes resultados variando la concentración de gelatina de pescado total y alterando la relación de la gelatina de pescado de alto peso molecular con respecto a la gelatina de pescado de peso molecular estándar como una variable dependiente. La capacidad de dosificación y la consistencia en la viscosidad en todo el período de dosificación son dependientes de la concentración de gelatina total y la relación de gelatina de pescado APM:PME presente en la formulación. A una concentración de gelatina total superior y para aquellas con una proporción mayor de gelatina de pescado APM, la formación tiende a gelificarse o presentar mala dispersión. Reduciendo, por ejemplo, el nivel de la gelatina en la combinación y seleccionando la relación apropiada de gelatina de pescado APM:PME, se podría lograr una dosificación satisfactoria y una viscosidad de solución aceptable.

La evaluación de la calidad microbiológica mostró que se notificó un TVC de menos de 10 ufc/ml generalmente cuando la solución se mantuvo a 10 °C o 15 °C. Sin embargo, debido a la primera experiencia (véanse, por ejemplo, las Tablas 2 y 3), fallando múltiples lotes en el TVC cuando se mantuvieron a 23 °C, y dado que se obtuvieron resultados satisfactorios con temperaturas de dosificación de 10 °C, la mayoría de la experimentación se concentró a esta temperatura (10 °C). Sin embargo, la experimentación mostró claramente que son factibles temperaturas de dosificación mayores, si se pueden superar las emisiones de crecimiento microbiano.

En términos de aspecto visual, todas las unidades dosificadas produjeron un aspecto de color crema claro. Se observó que ninguno de los defectos superficiales, o solamente rara vez, se encontraron en las unidades dosificadas individualmente, excepto para las formulaciones con una baja proporción de gelatina de pescado APM. Quedó poco o ningún residuo el envase después de la retirada de cualquiera de las unidades.

En cuanto a la dispersión, las unidades dosificadas que tienen un nivel superior de concentración de gelatina de pescado (por ejemplo, 6,5 % p/p de gelatina) y una mayor proporción de gelatina de pescado APM (por ejemplo, relación APM:PME de 50:50) mostraron tiempos de dispersión lentos o variables. La dispersión mejoró para las formulaciones con concentración gelatina de pescado inferior (por ejemplo, 5,0 % p/p de gelatina de pescado) y una proporción menor de gelatina de pescado APM (por ejemplo, relación de APM:PME de 10:90).

Por consiguiente, se usaron la evaluación multifactorial y el mapeo de datos, de acuerdo con el protocolo expuesto anteriormente. Las formulaciones se evaluaron a temperaturas de dosificación de 5 °C, 10 °C, 15 °C y 23 °C. Las formulaciones de gelatina que contenían el 3 %, 3,5 %, 4 %, 5 %, 5,5 %, 6 %, y 6,5 % p/p de gelatina de pescado se evaluaron en formas de dosificación de dispersión rápida en las que la gelatina total representó una relación de 50:50 de gelatina APM/PME, 35:65 de gelatina APM/PME, 25:75 de gelatina APM/PME, y 10:90 de gelatina APM/PME. Los resultados se observan en las Tablas 14 a 17.

TABLA 14 - Relación 50:50 p/p de gelatina APM:PME

	Conc. de gelatina %						
	3	3,5	4	5	5,5	6	6,5
Temp. de dosificación							
5 °C	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada)	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada)	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada)	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada)	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada)	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada)	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada)
10 °C	Sin datos - Predicción 0 (aspecto)	8 (viscosidad, aspecto)	9 (viscosidad)	0 (dispersión)	Sin datos - Predicción 0 (dosificación, dispersión)	Sin datos - Predicción 0 (dosificación, dispersión)	0 (sol. gelificada)
15 °C	Sin datos - Predicción 0 (aspecto)	Sin datos - Predicción 8 (viscosidad, aspecto)	Sin datos - Predicción 9 (viscosidad)	Sin datos - Predicción 0 (dispersión)	Sin datos - Predicción 0 (dispersión)	Sin datos - Predicción 0 (dispersión)	0 (dispersión)
23 °C	Sin datos - Predicción 0 (aspecto)	Sin datos - Predicción 9 (aspecto)	Sin datos - Predicción 10	Sin datos - Predicción 0 (dispersión)	Sin datos - Predicción 0 (dispersión)	Sin datos - Predicción 0 (dispersión)	Sin datos - Predicción 0 (dispersión)

TABLA 15 - Relación 35:65 p/p de gelatina APM: PME

Temp. de dosificación	Conc. de gelatina %						
	3	3,5	4	5	5,5	6	6,5
5 °C	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada o dosificación)	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada o dosificación)	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada o dosificación)	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada o dosificación)	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada o dosificación)	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada o dosificación)	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada o dosificación)
10 °C	Sin datos - Predicción 0 (aspecto)	Sin datos - Predicción 8 (viscosidad, aspecto)	9 (viscosidad)	8 (dosificación, viscosidad)	Sin datos - Predicción 8 (dosificación, dispersión)	Sin datos - Predicción 8 (dosificación, dispersión)	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada o dispersión)
15 °C	Sin datos - Predicción 0 (aspecto)	Sin datos - Predicción 8 (viscosidad, aspecto)	Sin datos - Predicción 9 (viscosidad)	Sin datos - Predicción 8 (dosificación)	Sin datos - Predicción 8 (dosificación, dispersión)	Sin datos - Predicción 8 (dosificación, dispersión)	Sin datos - Predicción 0 (dispersión)
23 °C	Sin datos - Predicción 0 (aspecto)	Sin datos - Predicción 9 (aspecto)	Sin datos - Predicción 10	Sin datos - Predicción 10	Sin datos - Predicción 9 (dispersión)	Sin datos - Predicción 9 (dispersión)	Sin datos - Predicción 0 (dispersión)

TABLA 16 - Relación 25:75 p/p de gelatina APM:PME

Temp. de dosificación	Conc. de gelatina %						
	3	3,5	4	5	5,5	6	6,5
5 °C	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada o dosificación)	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada o dosificación)	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada o dosificación)	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada o dosificación)	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada o dosificación)	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada o dosificación)	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada o dosificación)
10 °C	Sin datos - Predicción 0 (aspecto)	9 (aspecto)	10	10	9 (dispersión)	Sin datos - Predicción 9 (aspecto)	Sin datos - Predicción 0 (sol. gelificada o dispersión)
15 °C	Sin datos - Predicción 0 (aspecto)	Sin datos - Predicción 9 (aspecto)	Sin datos - Predicción 10	Sin datos - Predicción 10	Sin datos - Predicción 9 (dispersión)	Sin datos - Predicción 9 (dispersión)	Sin datos - Predicción 0 (dispersión)
23 °C	Sin datos - Predicción 0 (aspecto)	Sin datos - Predicción 9 (aspecto)	Sin datos - Predicción 10	Sin datos - Predicción 10	Sin datos - Predicción 9 (dispersión)	Sin datos - Predicción 9 (dispersión)	Sin datos - Predicción 0 (dispersión)

TABLA 17 - Relación 10:90 p/p de gelatina APM:PME

Temp. de dosificación	Conc. de gelatina %						
	3	3,5	4	5	5,5	6	6,5
5 °C	Sin datos - Predicción 0 (dosificación)	Sin datos - Predicción 0 (dosificación)	Sin datos - Predicción 0 (dosificación, viscosidad)	Sin datos - Predicción 0 (dosificación, viscosidad, dispersión)			
10 °C	Sin datos - Predicción 0 (aspecto)	0 (aspecto)	10	10	10	10	0 (dispersión)
15 °C	Sin datos - Predicción 0 (aspecto)	Sin datos - Predicción 0 (aspecto)	Sin datos - Predicción 10	Sin datos - Predicción 10	Sin datos - Predicción 10	10	Sin datos - Predicción 0 (dispersión)
23 °C	Sin datos - Predicción 0 (aspecto)	Sin datos - Predicción 0 (aspecto)	Sin datos - Predicción 10	Sin datos - Predicción 0 (dispersión)			

* Nota: Para las tablas 14-17, los ejemplos con el 3 % y el 6,5 % p/p de gelatina son ejemplos comparativos, no en consonancia con la presente invención.

5 En resumen, el mapeo de datos reveló tres áreas generales de rendimiento de composición, como se observa en la Tabla 18, en la que se pueden observar más fácilmente tres áreas de rendimiento generalmente aceptable. En la mayoría del área izquierda superior de la Tabla 18, se puede observar que las formulaciones con proporciones relativamente altas de APM funcionaron bien. En la mayoría del área derecha inferior de la Tabla 18, se puede observar que las formulaciones con proporciones relativamente bajas de gelatina APM funcionaron bien. En centro de la Tabla 18, se puede observar que las formulaciones en las que la relación de gelatina APM:PME fue de aproximadamente 35:65 y 25:75 funcionaron bien a través del intervalo más amplio de concentraciones de gelatina.

TABLA 18 - Resumen de mapeo de datos por relación APM:PME y concentración de gelatina (%)

Relación de APM:PME	Concentración total de gelatina (p/p)						
	3 %	3,5 %	4 %	5 %	5,5 %	6 %	6,5 %
100:0	0	9	0	0	0*	0*	0
50:50	0*	8	9	0	0*	0*	0
35:65	0*	8*	9	8	8*	8*	0*

Relación de APM:PME	Concentración total de gelatina (p/p)						
	3 %	3,5 %	4 %	5 %	5,5 %	6 %	6,5 %
25:75	0*	9	10	10	9	9*	0*
10:90	0*	0	10	10	10	10	0
0:100	0*	0	0	9	9	9	0

* - Datos predichos
 * Nota: Los ejemplos con el 3 % y el 6,5 % p/p de gelatina, así como las formulaciones que no contienen gelatina APM o PME, son ejemplos comparativos, no en consonancia con la presente invención.

La tendencia general de la Tabla 18 se distingue más fácilmente si la misma información se divide en tres áreas funcionales separadas, presentadas en las Tablas 19 a 21. Las formulaciones en las que la gelatina APM varía hasta aproximadamente el 50 % p/p de la composición funcionan mejor en aquellas formulaciones en las que la concentración de gelatina total es de aproximadamente el 3,5 % al 4 %.

TABLA 19: Rendimiento cuando la gelatina APM comprende aproximadamente el 50 % o más de formulación (área superior de la Tabla 18)

Relación de APM:PME	Concentración total de gelatina (p/p)						
	3 %	3,5 %	4 %	5 %	5,5 %	6 %	6,5 %
100:0	0	9	0	0	0*	0*	0
50:50	0*	8	9	0	0*	0*	0

* - Datos predichos
 * Nota: Los ejemplos con el 3 % y el 6,5 % p/p de gelatina, así como las formulaciones que no contienen PME, son ejemplos comparativos, no en consonancia con la presente invención.

- 10 Una formulación en la que la relación de gelatina APM:PME se encuentra en el área de aproximadamente 35:65 y 25:75 funciona bien sobre un intervalo amplio de concentraciones de gelatina total, es decir, de aproximadamente el 3,5 % al 6 %.

15 TABLA 20: Rendimiento cuando la relación APM:PME es de aproximadamente 35:65 o más de la formulación (Banda central en la Tabla 18)

Relación de APM:PME	Concentración total de gelatina (p/p)						
	3 %	3,5 %	4 %	5 %	5,5 %	6 %	6,5 %
35:65	0*	9*	9	8	8*	8*	0*

* - Datos predichos

Finalmente, las formulaciones en las que relación de gelatina APM:PME es mayor de aproximadamente 25:75, predominando la gelatina PME, funcionan bien a concentraciones de gelatina total de aproximadamente el 4 % al 6 %.

20 TABLA 21: Rendimiento cuando la relación APM:PME es de aproximadamente 25:75 o menos de la formulación (área inferior de la Tabla 18)

Relación de APM:PME	Concentración total de gelatina (p/p)						
	3 %	3,5 %	4 %	5 %	5,5 %	6 %	6,5 %
25:75	0*	9	10	10	9	9*	0*
10:90	0*	0	10	10	10	10	0
0:100	0*	0	0	9	9	9	0

* - Datos predichos

CONCLUSIÓN

- 25 El desarrollo y optimización de la formulación de la presente invención evaluó tres opciones usando gelatina de pescado. Estas fueron (1) uso de gelatina de pescado APM en solitario, (2) uso de gelatina de pescado PME en solitario, y (3) uso de una combinación de gelatina de pescado APM y PME.

El uso de gelatina de alto peso molecular en solitario en las formulaciones tiende a producir unidades con buen aspecto superficial, pero tiende a causar la gelificación o volverse más viscosa a baja temperatura de dosificación. Aunque esto puede superarse por altas temperaturas de dosificación, la calidad microbiológica de la formulación se ve comprometida a altas temperaturas de dosificación. Como alternativa, la tendencia al aumento de la viscosidad se puede superar reduciendo la concentración de gelatina en la formulación, pero esto da como resultado una

unidad con mal aspecto superficial debido a la presencia de defectos superficiales. Además, las formulaciones APM tienden a proporcionar comprimidos de dispersión lenta. La gelatina exclusivamente APM fue más adecuada para formulaciones con concentraciones totales relativamente bajas de gelatina de pescado.

5 Las formulaciones exclusivamente PME tienden a proporcionar unidades con mal aspecto superficial en términos de defectos superficiales, excepto cuando la formulación contiene una alta concentración de gelatina de pescado. Sin embargo, la viscosidad no es constante en el tiempo lo influye en el rendimiento de la dosificación. El funcionamiento de la dispersión también es generalmente más rápido usando solamente gelatina PME. La gelatina exclusivamente PME fue más adecuada para formulaciones con concentraciones de gelatina relativamente altas.

10

Por consiguiente, se demuestra una estrategia para designar las composiciones de vehículo de gelatina para formas de dosificación de dispersión rápida que pueden requerir ciertas concentraciones de gelatina. Por ejemplo, en una forma de dosificación de dispersión rápida en la que el principio activo puede estar mejor formulado usando una concentración de gelatina relativamente baja en el vehículo, las composiciones se pueden predecir y diseñar empíricamente para optimizar el uso de gelatina APM. Por el contrario, en formas de dosificación de dispersión rápida donde se puede desear o requerir una concentración de gelatina relativamente alta, una composición se puede adaptar en base a un alto porcentaje de gelatina PME.

15

Con la formulación de combinación de APM/PME, cuando se usa una concentración apropiada de gelatina y una relación apropiada de APM:PME, se puede lograr una formulación con buen rendimiento de dosificación y viscosidad aceptable. También se puede obtener el producto terminado con un aspecto superficial aceptable y dispersión rápida. En suma, para un rendimiento óptimo, la concentración de gelatina se variará directamente de acuerdo con la concentración relativa de gelatina PME en la formulación global; y se variará inversamente de acuerdo con la concentración relativa de gelatina APM en la formulación global.

20

La composición de acuerdo con la invención también puede contener, además del principio o principios activos y el vehículo de gelatina de pescado, otros agentes de formación de matriz y componentes secundarios. A modo de ejemplo y no de limitación, otros principios activos, agentes y componentes pueden incluir los enumerados en la Patente de Estados Unidos N.º 6.709.669.

25

Por ejemplo, una cantidad clínicamente eficaz de Fentanilo (N-fenil-N-[1-(2-feniletíl)-4-piperidinil]propanamida), se adiciona a una premezcla de vehículo de gelatina APM/PME de 35:65 del protocolo anterior. La formulación muestra una capacidad de dosificación y viscosidad aceptables durante un tiempo de retención de 48 horas. La formulación se dosifica en unidades discretas, se congela, y después se liofiliza. Las unidades muestran un aspecto, resistencia, y tiempos de dispersión aceptables. Como un ejemplo adicional, una cantidad clínicamente eficaz de clorhidrato de apomorfina se añade a una premezcla de vehículo de gelatina APM/PME 35:65 del protocolo anterior. La formulación muestra una capacidad de dosificación y viscosidad aceptables durante un tiempo de retención de 48 horas. La formulación se dosifica en unidades discretas, se congela, y después se liofiliza. Las unidades muestran un aspecto, resistencia, y tiempos de dispersión aceptables. Como todavía otro ejemplo, una cantidad clínicamente eficaz de dextrometorfano HBr, una fosfatidilcolina hidrogenada purificada de origen de soja que comprende al menos un 98 por ciento de fosfatidilcolina, y aspartamo como un edulcorante se añade a una premezcla de vehículo de gelatina APM/PME 35:65 del protocolo anterior. La formulación muestra una capacidad de dosificación y viscosidad aceptables durante un tiempo de retención de 48 horas. La formulación se dosifica en unidades discretas, se congela, y después se liofiliza. Las unidades muestran un aspecto, resistencia, y tiempos de dispersión aceptables.

30

La cantidad precisa de principio activo variará de acuerdo con el fármaco particular seleccionado y las necesidades del paciente. Sin embargo, el principio activo puede estar presente generalmente en una cantidad de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 85 %, típicamente de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 60 %, en peso de la forma de dosificación seca.

35

Aplicabilidad industrial

La industria farmacéutica ha utilizado gelatina de pescado para la creación de formulaciones de fácil dispersión en las que la gelatina de pescado encapsula al menos un principio activo, o actúa como una matriz portadora para uno, o una pluralidad, de dichos ingredientes. El presente método y formulación proporcionan una forma de dosificación de dispersión rápida en la que al menos una gelatina de pescado, seleccionada en base al perfil de peso molecular de la gelatina, puede predeterminarse, entre otros factores, basándose en la concentración de gelatina final predicha del vehículo.

40

45

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que tiene una concentración de gelatina total final predeterminada en una forma de dosificación de dispersión rápida que contiene al menos un principio activo y al menos un vehículo inerte al principio activo seleccionado del grupo que consiste en combinaciones de gelatina de pescado de alto peso molecular y gelatina de pescado de peso molecular estándar, que comprende las etapas de:
- 10 seleccionar al menos un vehículo basado, al menos en parte, en el perfil de peso molecular del vehículo y una concentración de gelatina total final predeterminada entre el 3,5 % y el 6,0 % p/p de la composición; en el que la relación p/p de gelatina de pescado de alto peso molecular con respecto a gelatina de pescado de peso molecular estándar en el al menos un vehículo es de 50:50 a 25:75 para concentraciones de gelatina total final del 3,5-4,0 % p/p de la composición, o
- 15 la relación p/p de gelatina de pescado de alto peso molecular con respecto a gelatina de pescado de peso molecular estándar en el al menos un vehículo es de 35:65 a 10:90 para concentraciones de gelatina total final del 4,0-6,0 % p/p de la composición;
- 20 formar una mezcla de al menos un principio activo y al menos un vehículo en un disolvente adecuado para crear una formulación;
- dosificar la formulación en unidades discretas a una temperatura de dosificación de 10 °C a 23 °C;
- 25 solidificar las unidades discretas; y
- eliminar el disolvente de las unidades discretas sólidas para formar una red de al menos un principio activo y el al menos un vehículo; y
- en el que la gelatina de pescado de alto peso molecular es una gelatina de pescado en la que más del 50 % de la distribución del peso molecular es superior a 30.000 g/mol (dalton) y la gelatina de pescado de peso molecular estándar es una gelatina de pescado en la que más del 50 % la distribución del peso molecular está por debajo de 30.000 g/mol (daltons).
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la gelatina de pescado es una gelatina de pescado no gelificante a temperatura ambiente.
- 30 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la gelatina de pescado no está hidrolizada.
4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente es agua.
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente se elimina de las unidades
- 35 discretas por liofilización.
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente se elimina de las unidades discretas mediante secado por aire forzado.
- 40 7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente se elimina de las unidades discretas mediante un segundo proceso de eliminación de disolvente.
8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la gelatina de alto peso molecular es una gelatina de pescado en la que más del 60 % de la distribución del peso molecular es mayor de 30.000 g/mol
- 45 (dalton).
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la gelatina de alto peso molecular es una gelatina de pescado en la que más del 70 % de la distribución del peso molecular es mayor de 30.000 g/mol (dalton).
- 50 10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la gelatina de peso molecular estándar es una gelatina de pescado en la que más del 60 % de la distribución del peso molecular está por debajo de 30.000 g/mol (dalton).
- 55 11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la gelatina de peso molecular estándar es una gelatina de pescado en la que más del 70 % de la distribución del peso molecular está por debajo de 30.000 g/mol (dalton).
12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la combinación de gelatina de alto peso

molecular y de peso molecular estándar contiene más del 50 % p/p de gelatina de peso molecular estándar.

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la combinación de gelatina de alto peso molecular y la gelatina de peso molecular estándar contiene gelatina de alto peso molecular y gelatina de peso molecular estándar en una relación p/p de 1:1.
14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la combinación de gelatina de alto peso molecular y la gelatina de peso molecular estándar contiene gelatina de alto peso molecular y gelatina de peso molecular estándar en una relación p/p de 1:2.
- 10 15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la combinación de gelatina de alto peso molecular y la gelatina de peso molecular estándar contiene gelatina de alto peso molecular y gelatina de peso molecular estándar en una relación p/p de 1:3.
- 15 16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la combinación de gelatina de alto peso molecular y la gelatina de peso molecular estándar contiene gelatina de alto peso molecular y gelatina de peso molecular estándar en una relación p/p de 1:9.
17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición está diseñada para 20 administración oral y libera el principio activo rápidamente en la cavidad oral.
18. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición se dispersa de 1 a 30 segundos de ponerse en contacto con el fluido.
- 25 19. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición se dispersa de 1 a 20 segundos de ponerse en contacto con el fluido.
20. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición se dispersa de 1 a 10 segundos de ponerse en contacto con el fluido.
- 30 21. Una forma de dosificación sólida, oral, de desintegración rápida de una sustancia farmacéuticamente activa preparada mediante un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 8-11, y 13 a 16, que contiene opcionalmente al menos un principio adicional seleccionado del grupo que consiste en agentes colorantes, agentes saporíferos, excipientes y agentes terapéuticos múltiples.