

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 140**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 38/11 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2015 PCT/NL2015/050674**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2016 WO16053092**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2015 E 15813589 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 3200773**

54 Título: **Unidad de dosificación farmacéutica sólida de desintegración oral que contiene una sustancia de control del parto**

30 Prioridad:

01.10.2014 EP 14187346

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

19.11.2018

73 Titular/es:

**OXYTONE BIOSCIENCE B.V. (100.0%)
Boslaan 11
3701 CH Zeist, NL**

72 Inventor/es:

**PLATTEEUW, JOHANNES JAN y
COELINGH BENNINK, HERMAN JAN TIJMEN**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

Observaciones :

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

ES 2 690 140 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

Unidad de dosificación farmacéutica sólida de desintegración oral que contiene una sustancia de control del parto

5

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención proporciona una unidad de dosificación farmacéutica sólida de desintegración oral que tiene un peso entre 50 y 1000 mg, dicha unidad de dosificación que consiste en:

10

- 1-100% en peso de partículas consistentes en:
 - 0,01-10% en peso de una sustancia de control del parto seleccionada de entre oxitocina, carbetocina y combinaciones de las mismas;
 - 5-70% en peso de agente de tamponamiento;
 - 20-94% en peso de glucano ramificado;
 - 0-70% en peso de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables;
- 0-99% en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

15

[0002] la unidad de dosificación sólida comprende al menos 5 µg de la sustancia de control del parto y tiene un rango de tampón de pH de 3,5-5,7.

20

[0003] Las unidades de dosificación sólidas de la presente invención son particularmente adecuadas para la administración sublingual, bucal o sublabial de la sustancia de control del parto.

25

[0004] La invención también proporciona estas unidades de dosificación sólidas para usar en un tratamiento médico, en donde el tratamiento comprende la administración bucal, sublingual o sublabial de la unidad de dosificación sólida. La unidad de dosificación sólida es particularmente adecuada para su uso en el tratamiento de la hemorragia posparto.

30

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0005] La oxitocina es una hormona de los mamíferos, secretada por la glándula pituitaria posterior, que actúa principalmente como un neuromodulador en el cerebro. La oxitocina desempeña un papel importante en la neuroanatomía de la intimidad, específicamente durante y después del parto. Se libera en grandes cantidades después de la distensión del cuello uterino y el útero durante el parto, lo que facilita el parto, el vínculo madre-hijo y la lactancia.

35

[0006] La oxitocina es un péptido de nueve aminoácidos (un nonapéptido). Su nombre sistemático es cisteína-tirosina-isoleucina-glutamina-asparagina-cisteína-prolina-leucina-glicina-amida. Su semivida en la sangre suele ser de unos tres minutos. La oxitocina tiene una masa molecular de 1007,19 g/mol. Una unidad internacional (UI) de oxitocina es el equivalente a aproximadamente 1,68 microgramos de péptido puro.

40

[0007] La oxitocina como fármaco se usa a menudo para inducir el parto y para ayudar al parto en caso de que el parto no progrese y para tratar la hemorragia obstétrica. Se estima que la hemorragia obstétrica causa el 25% de todas las muertes maternas y es la principal causa directa de mortalidad materna en todo el mundo. La hemorragia posparto (HPP), definida como un sangrado vaginal superior a 500 ml después del parto, representa la mayoría de los casos de hemorragia obstétrica. Ocurre en más del 10% de todos los nacimientos y se asocia con una tasa de letalidad del 1%.

45

[0008] Si bien la conducta activa en el alumbramiento (AMTSL) puede prevenir hasta el 60% de los casos de HPP, la HPP continúa teniendo un impacto devastador en las mujeres en entornos de bajos recursos donde los partos en el hogar son comunes y las instalaciones de atención médica a menudo son inaccesibles. La hemorragia obstétrica representa el 34% de las muertes maternas en África, el 31% en Asia y el 21% en América Latina y el Caribe. Entre las mujeres que sobreviven a la HPP, aproximadamente el 12% tendrá anemia grave. Además, las mujeres que sobreviven a una HPP grave (más de 1000 ml de pérdida de sangre) tienen una probabilidad significativamente mayor de morir durante el año siguiente.

50

[0009] La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado la oxitocina inyectable (por vía intravenosa o intramuscular) para usar de manera rutinaria durante la AMTSL y es el fármaco preferido para la prevención y el tratamiento de la pérdida de sangre después del parto. Sin embargo, la administración de la inyección requiere habilidad, equipo esterilizado y la eliminación adecuada de los desechos médicos. La administración oral de oxitocina no es una vía adecuada de administración, ya que el péptido oxitocina se degrada en el sistema digestivo.

55

60

65

[0010] Actualmente, la oxitocina está disponible solo como una formulación líquida en viales de dosis únicas de 10 UI para inyección intramuscular (IM) o intravenosa (IV). Otras cuatro preparaciones bajo investigación se encuentran en diversas etapas de desarrollo e introducción (Uterotonic Research and Policy Agenda for Reducing Mortality and Morbidity Related to Postpartum Haemorrhage. Una declaración de consenso emitida por los participantes en la reunión "The Role of Uterotonics in Reducing Postpartum Haemorrhage: What Next?", celebrada del 4 al 5 de octubre de 2011 en La Haya, Países Bajos). Estas preparaciones son:

- a) oxitocina administrada por IM a través de un dispositivo Uniject® envasado con una etiqueta de tiempo y temperatura (TTI);
- b) una formulación de oxitocina líquida más termoestable;
- c) oxitocina liofilizada termoestable reconstituida con agua estéril para inyección IM o IV;
- d) una formulación de oxitocina en polvo termoestable para la administración e inhalación de aerosoles.

[0011] En 1993 y 1994, estudios apoyados por la OMS demostraron que la oxitocina pierde potencia en condiciones de campo, particularmente en climas tropicales. Según la especificación del fabricante y la agencia reguladora, todos los productos de oxitocina deben almacenarse a temperatura ambiente controlada (25 °C o menos) o en almacenamiento refrigerado (de 2 °C a 8 °C) para garantizar su calidad.

[0012] En los países subdesarrollados, a menudo es prácticamente y/o económicamente imposible proteger las preparaciones farmacéuticas de los efectos nocivos de las altas temperaturas y la alta humedad durante el transporte, el almacenamiento y el uso. Además de la estabilidad en condiciones de alta temperatura y humedad, las preparaciones farmacéuticas para uso en climas tropicales deben cumplir requisitos adicionales, como una vía de administración simple y que personas sin formación sean capaces de administrar la preparación farmacéutica de forma segura.

[0013] La carbetocina es un octapéptido sintético de acción prolongada que tiene una acción muy similar a la oxitocina. La carbetocina también se usa como medicamento obstétrico para controlar la hemorragia posparto y el sangrado después del parto. La formulación de carbetocina disponible en el mercado PABAL® (solución de inyección de 100 µg/ml, Ferring Pharmaceuticals Ltd.) no es estable a temperatura ambiente y requiere almacenamiento refrigerado a una temperatura de 2-8 °C.

[0014] Recientemente se ha realizado una investigación científica para estudiar qué causa la degradación de la oxitocina en soluciones acuosas.

[0015] Hawe et al. (Pharm Res. 2009 July; 26 (7): 1679-1688) observaron que la degradación de la oxitocina depende en gran medida del pH de la formulación, con la mayor estabilidad a pH 4,5.

[0016] Estudios recientes describen nuevas estrategias para estabilizar la oxitocina en soluciones acuosas. Avanti et al. (The AAPS Journal. 2011; 13 (2): 284-290) y Avanti et al. (Int J Pharm. 2013 28 de febrero; 444 (1-2): 139-45) sugerían que la estabilidad de la oxitocina en solución acuosa se puede mejorar mediante la adición de iones metálicos divalentes en combinación con un tampón de citrato o aspartato, respectivamente.

[0017] WO 2010/030180 menciona que la estabilidad de las formulaciones peptídicas acuosas, que contienen pequeños péptidos terapéuticos que contienen Cys, como la oxitocina, se ve muy favorecida por la presencia de un tampón y al menos una fuente no tóxica de iones metálicos divalentes en una concentración de al menos 2 mM.

[0018] WO 2012/042371 describe una composición farmacéutica líquida, que comprende carbetocina o una sal farmacéuticamente activa de la misma, y que tiene un pH entre 5,0 y 6,0. Esta composición líquida se puede almacenar a temperatura ambiente (por ejemplo, a 25 °C y 60% de humedad relativa) durante un período prolongado (por ejemplo, hasta 2 años). Los ejemplos de la solicitud de patente internacional describen formulaciones acuosas líquidas que contienen carbetocina, tampón y antioxidante (metionina y/o EDTA).

[0019] Una publicación reciente (http://path.org/publications/files/TS_oxytocin_fdt_for_pph_pos.pdf) describe una propuesta para un proyecto que pretende desarrollar un comprimido de oxitocina de disolución rápida y termoestable para administración sublingual. Se enumeran varias ventajas potenciales de un comprimido de oxitocina sublingual con respecto a las preparaciones de oxitocina existentes para inyección intramuscular o infusión intravenosa.

[0020] En el pasado se han comercializado comprimidos sublinguales que contienen oxitocina (marcas comerciales Pitocin® y Syntocinon®). Estos productos se han retirado del mercado, ya que se podría lograr un mayor control en la inducción y el aumento de los partos mediante la administración intravenosa o intramuscular de oxitocina. La administración sublingual se consideró más impredecible y, además, el perfil farmacocinético mostró un período latente desfavorable. Además, los comprimidos sublinguales no eran lo suficientemente estables en condiciones tropicales.

[0021] De Groot et al. (J. of Pharm. Pharmacol. 1995, 47; 571-575) describen un estudio en el que se investigó la biodisponibilidad y la farmacocinética de la oxitocina sublingual (comprimido de Pitocin®). El estudio mostró una gran variabilidad inter-individuo en la biodisponibilidad de la oxitocina. Los autores concluyen que la administración sublingual de oxitocina no parece ser una vía fiable para la prevención inmediata de la HPP debido al tiempo de demora "largo" y la semivida de absorción "larga".

[0022] De Groot et al. (J. of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 1995, 20, 115-119) describen experimentos en los que se estudió el efecto de condiciones tropicales simuladas en comprimidos bucales de oxitocina (componentes de los comprimidos no especificados). La conclusión fue que las condiciones tropicales hacen que los comprimidos de oxitocina sean inestables, con la humedad como el factor más adverso. Los comprimidos de oxitocina se protegieron parcialmente del efecto dañino de la humedad mediante un paquete de aluminio sellado. WO 2004/026279 A1 describe formulaciones efervescentes que comprenden microesferas efervescentes de múltiples capas que comprenden de 340 ng a 11 µg de oxitocina. Las formulaciones se pueden colocar en la lengua, donde entran en efervescencia y liberan el ingrediente activo.

[0023] Sigue existiendo la necesidad de una formulación de oxitocina para la administración en la boca (por ejemplo, sublingual o bucal) que tenga una buena biodisponibilidad y farmacocinética, que no requiera almacenamiento refrigerado, que pueda ser administrada por personas sin formación y que pueda fabricarse y distribuirse a bajo costo. Esta misma necesidad existe para la carbetocina, especialmente porque las formulaciones actuales para la administración en la boca de la carbetocina no están disponibles comercialmente.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0024] La presente invención proporciona una unidad de dosificación farmacéutica sólida de desintegración oral que contiene una sustancia de control del parto (PCS) que cumple con los requisitos mencionados anteriormente. Más particularmente, la presente invención se refiere a una unidad de dosificación farmacéutica sólida de desintegración oral que tiene un peso entre 50 y 1000 mg, dicha unidad de dosificación que consiste en:

- 1-100% en peso de partículas consistente en:
 - 0,01-10% en peso de una sustancia de control del parto seleccionada de entre oxitocina, carbetocina y combinaciones de las mismas;
 - 5-70% en peso de agente de tamponamiento;
 - 20-94% en peso de glucano ramificado;
 - 0-70% en peso de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables;
- 0-99% en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

donde la unidad de dosificación sólida comprende al menos 5 µg de la sustancia de control del parto y tiene un rango de pH de 3,5-5,7.

[0025] La unidad de dosificación sólida de la presente invención es fácil de fabricar y se adapta perfectamente a la administración sublingual, bucal o sublabial. Además, la unidad de dosificación no necesita ser almacenada y distribuida bajo condiciones de temperatura controlada.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

[0026] Un primer aspecto de la invención se refiere a una unidad de dosificación farmacéutica sólida de desintegración oral que tiene un peso entre 50 y 1000 mg, dicha unidad de dosificación que consiste en:

- 1-100% en peso de partículas consistente en:
 - 0,01-10% en peso de una sustancia de control del parto (PCS) seleccionada de entre oxitocina, carbetocina y combinaciones de las mismas;
 - 5-70% en peso de agente de tamponamiento;
 - 20-94% en peso de glucano ramificado;
 - 0-70% en peso de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables;
- 0-99% en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

donde la unidad de dosificación sólida comprende al menos 5 µg de la sustancia de control del parto y tiene un rango de pH de 3,5-5,7.

[0027] El término "sustancia de control del parto", como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia farmacéutica que es capaz de reprimir la progresión del parto, de inducir el parto o de suprimir o prevenir la hemorragia posparto.

5 [0028] El término "oxitocina" como se usa en el presente documento se refiere tanto a la oxitocina como a sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0029] El término "carbetocina" como se usa en el presente documento se refiere tanto a la carbetocina como a sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 [0030] El término "agente de tamponamiento" como se usa en el presente documento se refiere a sustancias que pueden usarse en sistemas acuosos para llevar una solución a un pH determinado (por ejemplo, un pH dentro del rango de 3,5-5,7) y que evitan un cambio en este pH. Los agentes de tamponamiento pueden ser el ácido débil o la base débil que comprendería una solución tampón (una solución acuosa que comprende una mezcla de un ácido débil y su base conjugada o una base débil y su ácido conjugado). Los agentes de taponamiento son las sustancias responsables del tamponamiento que se observa en las soluciones tampón. Los agentes de tamponamiento son similares a las soluciones tampón, ya que los agentes de tamponamiento son los componentes principales de las soluciones tampón. Ambos regulan el pH de una solución y resisten los cambios en el pH.

20 [0031] El término "glucano", como se usa en el presente documento, se refiere a un polisacárido que se compone de unidades de glucosa que se repiten. El término "glucano" abarca tanto α -glucanos como β -glucanos. El término "glucano" también abarca los glucanos que se han sometido a hidrólisis parcial. El término "glucano ramificado", como se usa en el presente documento, se refiere a un glucano que comprende una cadena lineal de moléculas de glucosa unidas por enlaces glucosídicos y ramificaciones de moléculas de glucosa unidas por enlaces glucosídicos que están unidas a la cadena lineal mencionada anteriormente.

25 [0032] El término "dextrano", como se usa en el presente documento, se refiere a un glucano ramificado con una cadena lineal de moléculas de glucosa con enlaces α -1,6 glucosídicos que comienzan a partir de enlaces α -1,3. El dextrano se sintetiza a partir de sacarosa por ciertas bacterias de ácido láctico, entre las que las más conocidas son *Leuconostoc mesenteroides* y *Streptococcus mutans*.

30 [0033] El término "enlace disulfuro" como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un enlace disulfuro entre dos residuos de aminoácidos, por ejemplo, un enlace disulfuro entre dos residuos de cisteína.

[0034] El término "tratamiento médico" tal como se usa en el presente documento abarca tanto el tratamiento terapéutico como el profiláctico.

35 [0035] El término "sublingual", como se usa en el presente documento, se refiere a la vía de administración farmacológica por la cual un compuesto farmacológicamente activo se distribuye en la sangre a través de los tejidos que hay debajo de la lengua.

40 [0036] El término "bucal", como se usa en el presente documento, se refiere a la vía farmacológica de administración por la cual un compuesto farmacológicamente activo se distribuye en la sangre a través de los tejidos del vestíbulo bucal, el área dentro de la boca que está entre el revestimiento de la mejilla (la mucosa bucal) y los dientes/encías.

45 [0037] El término "sublabial", como se usa en el presente documento, se refiere a la vía de administración farmacológica mediante la cual se coloca un compuesto farmacológicamente activo entre el labio y la encía y se distribuye desde allí hasta la sangre.

50 [0038] Los ejemplos de unidades de dosificación sólidas abarcadas por la presente invención incluyen comprimidos, grageas, pastillas y películas. De acuerdo con una forma de realización preferida, la unidad de dosificación es una píldora, más preferiblemente un comprimido.

[0039] La unidad de dosificación sólida tiene típicamente un peso entre 60 y 900 mg, más preferiblemente entre 70 y 500 mg, incluso más preferiblemente entre 75 y 300 mg y de la manera más preferible entre 80 y 200 mg.

60 [0040] Las partículas que contienen PCS tienen preferiblemente un tamaño medio ponderado en volumen entre 5 y 200 μm , más preferiblemente entre 20 y 150 μm y de la manera más preferible entre 50 y 100 μm .

[0041] Las partículas que contienen PCS representan preferiblemente el 1-30% en peso, más preferiblemente el 2-20% en peso, aún más preferiblemente el 3-15% en peso y de la manera más preferible el 4-12,5% en peso de la unidad de dosificación sólida, y el resto del unidad de dosificación consiste en uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5 [0042] En una forma de realización de la invención, las partículas que contienen PCS en la unidad de dosificación sólida contienen 0,1-9% en peso, más preferiblemente 0,2-9% en peso, incluso más preferiblemente 0,3-8,5% en peso y de la manera más preferible 0,5-8% en peso de oxitocina.
- [0043] La unidad de dosificación sólida de la presente invención contiene típicamente oxitocina en una cantidad de 40-600 µg, más preferiblemente 80-500 µg, incluso más preferiblemente 100-450 µg y de la manera más preferible 150-400 µg.
- 10 [0044] De acuerdo con otra forma de realización, las partículas que contienen PCS en la unidad de dosificación sólida contienen 0,2-10% en peso, más preferiblemente 0,5-9,5% en peso, incluso más preferiblemente 1-9% en peso y más preferiblemente 2-8,5% en peso de carbetocina.
- [0045] La unidad de dosificación sólida de la presente invención contiene típicamente carbetocina en una cantidad de 100-5000 µg, más preferiblemente 200-4000 µg, incluso más preferiblemente 300-3000 µg y de la manera más preferible 400-2500 µg.
- 15 [0046] En una forma de realización preferida, la PCS es oxitocina. En otra realización preferida, la PCS es carbetocina.
- 20 [0047] La unidad de dosificación sólida tiene preferiblemente un rango de pH de 4,0 a 5,5, más preferiblemente de 4,2 a 5,2. El rango de pH de la unidad de dosificación sólida se determina dispersando 1 g de la unidad de dosificación sólida en 10 ml de agua destilada a 20 °C y midiendo el pH después de que todos los componentes solubles de la unidad de dosificación se hayan disuelto en el agua. El agente de tamponamiento está contenido preferiblemente en las partículas que contienen PCS en una concentración de 0,5-20 mmol/g, más preferiblemente de 0,8-15 mmol/g y de la manera más preferible de 1-10 mmol/g.
- 25 [0048] En una forma de realización preferida, las partículas que contienen PCS contienen 6-60% en peso de agente de tamponamiento, más preferiblemente 7-45% en peso y más preferiblemente de 8-35% en peso de agente de tamponamiento.
- 30 [0049] El agente de tamponamiento en las partículas que contienen PCS tiene preferiblemente un rango de pH de 4,0 a 5,5, más preferiblemente de 4,2 a 5,2. El rango de pH del tampón de un agente de tamponamiento se puede determinar disolviendo 1 g del agente de tamponamiento en 10 ml de agua destilada a 20 °C y midiendo el pH después de que todos los componentes solubles de la unidad de dosificación se hayan disuelto en el agua.
- 35 [0050] El agente de tamponamiento en las partículas que contienen PCS se selecciona preferiblemente de entre citrato, acetato, aspartato y combinaciones de los mismos. El término "citrato", a menos que se indique lo contrario, abarca tanto el ácido cítrico totalmente protonado como las sales de ácido cítrico. Lo mismo vale, *mutatis mutandis*, para otros agentes de tamponamiento.
- 40 [0051] El glucano ramificado está contenido preferiblemente en las partículas que contienen PCS en una concentración de 20-90% en peso y más preferiblemente 35-80% en peso.
- 45 [0052] Los ejemplos de glucanos ramificados que pueden emplearse de acuerdo con la presente invención incluyen dextrano, glucógeno, amilopectina y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, el dextrano ramificado empleado es un α-glucano. Más preferiblemente, el glucano ramificado empleado es dextrano.
- [0053] En una forma de realización particularmente preferida, el glucano ramificado es un dextrano hidrolizado. El dextrano hidrolizado tiene un peso molecular medio entre 10-2000 kDa, más preferiblemente entre 10-1000 kDa, incluso más preferiblemente entre 10-500 kDa y de la manera más preferible entre 10-200 kDa.
- 50 [0054] Además de la PCS, el agente de tamponamiento y el glucano ramificado, las partículas de la unidad de dosificación pueden contener opcionalmente hasta el 70% en peso, más preferiblemente hasta el 60% en peso y de la manera más preferible hasta el 30% en peso de uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.
- 55 [0055] El/los uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables que están opcionalmente contenidos en las partículas que contienen PCS incluyen una amplia variedad de ingredientes farmacéuticamente aceptables, como cationes metálicos divalentes, polisacáridos (distintos del glucano ramificado), proteínas, reactivos redox, secuestrantes, alcoholes de azúcar, azúcares y combinaciones de los mismos. El término "polisacáridos" incluye polisacáridos modificados tales como, por ejemplo, la hidroxipropilmetilcelulosa y la maltodextrina.
- 60 [0056] De acuerdo con una forma de realización preferida, las partículas que contienen PCS contienen 0,02-10% en peso de catión de metal divalente, más preferiblemente 0,1-8% en peso y de la manera más preferible de 0,5-6% en peso de catión de metal divalente.
- 65

[0057] De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, el catión de metal divalente y la PCS están presentes en las partículas de la unidad de dosificación sólida en una relación molar entre 1:1 y 1000:1, más preferiblemente en una relación molar entre 2:1 y 300:1 y más preferiblemente en una relación molar entre 4:1 y 100:1.

5

[0058] El catión de metal divalente empleado en las partículas que contienen PCS se selecciona preferiblemente de entre Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} y combinaciones de los mismos. Más preferiblemente, el catión de metal divalente se selecciona de Zn^{2+} , Ca^{2+} y combinaciones de los mismos. Más preferiblemente, el catión de metal divalente es Zn^{2+} .

10

[0059] De acuerdo con una forma de realización preferida, las partículas que contienen PCS contienen 0,01-10% en peso de un secuestrante, más preferiblemente contienen 0,05-5% en peso de secuestrante, de la manera más preferible contienen 0,08-1% en peso de secuestrante.

15

[0060] El secuestrante empleado en las partículas que contienen PCS es preferiblemente EDTA.

[0061] De acuerdo con otra forma de realización preferida, las partículas que contienen PCS contienen 0,01-10% en peso de reactivo redox. Más preferiblemente, dichas partículas contienen entre 0,25 y 7,5% en peso de reactivo redox, de la manera más preferible entre 0,5 y 5% en peso de reactivo redox.

20

[0062] El reactivo redox es típicamente un compuesto de molécula pequeña, con un peso molecular generalmente inferior a aproximadamente 1000 g/mol, preferiblemente inferior a aproximadamente 500 g/mol.

25

[0063] De acuerdo con una forma de realización, el agente redox es un oxidante que es capaz de promover la conversión oxidativa de grupos tiol en enlaces disulfuro. Los ejemplos de tales oxidantes incluyen ácido ascórbico, derivados del ácido ascórbico (por ejemplo, ésteres de ascorbato), yodato, bromato y persulfato.

30

[0064] De acuerdo con otra forma de realización, el agente redox comprende al menos un grupo funcional tiol (SH) que puede actuar como un agente reductor u oxidante para los enlaces disulfuro, tioles o especies de tiolato presentes en la PCS y, por lo tanto, moderar las reacciones de intercambio de disulfuro entre péptidos. Los ejemplos preferidos incluyen ditiotretitol, mercaptoetanol, cisteína, homocisteína, metionina y glutatión (reducido).

35

[0065] Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden emplearse en la unidad de dosificación sólida de la presente invención, además de las partículas que contienen PCS, incluyen lactosa, manitol, xilitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y combinaciones de los mismos.

40

[0066] Las unidades de dosificación sólidas de la presente invención pueden envasarse de diferentes maneras. Preferiblemente, las unidades de dosificación se envasan en un paquete de blíster que contiene al menos 5 unidades de dosificación.

45

[0067] Otro aspecto de la invención se refiere a la presente unidad de dosificación para uso en un tratamiento médico, en el que el tratamiento comprende la administración bucal, sublingual o sublabial de dicha unidad de dosificación. Preferiblemente, la unidad de dosificación es para uso en el tratamiento médico de un mamífero, más preferiblemente un ser humano.

50

[0068] De acuerdo con una forma de realización particularmente preferida, la unidad de dosificación contiene al menos 2 μg de oxitocina y es para usar en el tratamiento de la hemorragia posparto, comprendiendo dicho tratamiento la administración bucal, sublingual o sublabial de dicha unidad de dosificación. Incluso más preferiblemente, la unidad de dosificación se administra en una cantidad para proporcionar al menos 10 μg de oxitocina, de la manera más preferible 15-400 μg de oxitocina.

55

[0069] De acuerdo con otra forma de realización preferida, la unidad de dosificación contiene al menos 10 μg de carbetocina y es para usar en el tratamiento de la hemorragia posparto, comprendiendo dicho tratamiento la administración bucal, sublingual o sublabial de dicha unidad de dosificación. Incluso más preferiblemente, la unidad de dosificación se administra en una cantidad para proporcionar al menos 100 μg de carbetocina, más preferiblemente 200-2000 μg de carbetocina.

60

[0070] Otro aspecto más de la invención se refiere a un método para preparar una unidad de dosificación sólida como se describe anteriormente, método que comprende las etapas de:

65

- proporcionar una solución acuosa que comprende la sustancia de control del parto, el agente de tamponamiento, el glucano ramificado y, opcionalmente, uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables;
- eliminar el agua de la solución acuosa, opcionalmente después de haber rociado la solución acuosa sobre partículas portadoras, para producir partículas sólidas que contienen la sustancia de control del

parto, el agente de tamponamiento, el glucano ramificado y opcionalmente uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables;

- mezclar las partículas con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y
- convertir la mezcla en una unidad de dosificación sólida.

5

La solución acuosa tiene un pH en el rango de 3,5 a 5,7, más preferiblemente en el rango de 4,0 a 5,5 y de la manera más preferible en el rango de 4,2 a 5,2 antes de la eliminación del agua.

10

[0071] El agua se puede eliminar de la solución acuosa mediante una variedad de métodos, que incluyen secado por aspersión, secado por congelación, secado al vacío, extracción con disolvente, etc.

15

[0072] El uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con las partículas antes de la formación de la mezcla en una unidad de dosificación sólida son excipientes farmacéuticamente aceptables como se ha definido anteriormente en este documento en relación con la unidad de dosificación sólida.

20

[0073] La formación de la mezcla de partículas y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una unidad de dosificación sólida preferiblemente comprende la compactación de esta mezcla.

25

[0074] La compactabilidad es la capacidad de un lecho de polvo para formar un comprimido mecánicamente fuerte; mientras que la compresibilidad es la capacidad de un lecho de polvo para comprimirse y, por consiguiente, reducir su volumen. La compactación aplicable a un polvo farmacéutico consiste en los procesos simultáneos de compresión y consolidación de un sistema de dos fases (partículas sólidas de gas) debido a una fuerza aplicada. La consolidación se refiere al aumento en la resistencia mecánica de un material como resultado de las interacciones partícula/partícula.

[0075] La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

30

Ejemplo 1

35

[0076] Se prepararon dos soluciones madre de 200 ml sobre la base de las formulaciones que se muestran en la Tabla 1. El agua utilizada estaba a temperatura ambiente (aprox. 20 °C) Los ingredientes sólidos, excepto la oxitocina, se introdujeron en un recipiente. Se agregó aproximadamente el 90% del agua requerida, seguido de agitación continua con un agitador magnético hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se añadió la oxitocina y el pH de la solución se ajustó con 1 M de HCl o 1 M de NaOH al valor de pH requerido (consúltese la Tabla 1). La cantidad restante de agua se añadió y se mezcló. Las soluciones se almacenaron a 2-8 °C.

Tabla 1

Ingredientes	Solución madre I	Solución madre II
Ácido cítrico anhidro	0,265 g	0,395 g
Citrato de sodio dihidratado	0,805 g	0,623 g
EDTA	0,200 g	-
ZnCl ₂	-	0,270 g
Oxitocina	0,022 g	0,022 g
HCl	cs	cs
NaOH	cs	cs
Agua purificada	200 ml	200 ml
pH	5,2	4,6

40

Ejemplo 2

45

[0077] Se prepararon soluciones agregando ingredientes adicionales (véase la Tabla 2) a 20 ml de la solución madre I como se preparó en el Ejemplo 1 (a temperatura ambiente). Las soluciones se agitaron hasta que se disolvieron todos los sólidos. Después de la adición de los ingredientes, se midió el pH (Tabla 2). Las soluciones 2A y 2B contienen excipientes que no son conforme a la invención.

Tabla 2

Solución	Ingrediente (g)	pH
2A	1 g de manitol	5,23
2B	1g de sacarosa + 0,4 g de rafinosa	5,24
2C	1 g de dextrano 40	5,28

ES 2 690 140 T3

Se liofilizaron muestras de 10 ml de estas soluciones durante la noche usando un liofilizador de mesa. El polvo liofilizado se almacenó a 2-8 °C. Además, se almacenaron muestras de 10 ml de estas soluciones a 2-8 °C.

[0078] Después de la preparación de todas las muestras, las muestras se transfirieron a condiciones de prueba de estabilidad acelerada (40 °C/75% de HR). La concentración de oxitocina se determinó en muestras tomadas al inicio de las pruebas de estabilidad (t = 0) y 1 mes después. Para la muestra 2C, las concentraciones de oxitocina también se midieron después de 2 meses de pruebas de estabilidad acelerada. Los resultados de estos análisis se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Muestra	Solución Oxitocina% ¹		Oxitocina en polvo% ¹	
	1 mes	2 meses	1 mes	2 meses
2A	56,7	-	83,5	-
2B	57,0	-	80,3	-
2C	48,4	26,9	99,4	101,1

¹ Concentración calculada como porcentaje de oxitocina en la muestra t = 0

Ejemplo 3

[0079] Las soluciones se prepararon agregando ingredientes adicionales (véase la Tabla 4) a 20 ml de solución madre II preparada en el Ejemplo 1 (a temperatura ambiente). Las soluciones se agitaron hasta que se disolvieron todos los sólidos. Después de la adición de los ingredientes, se midió el pH (Tabla 4). La solución 3A contiene un excipiente que no es conforme a la invención.

Tabla 4

Solución	Ingrediente	pH
3A	1 g de manitol	4,66
3B	1 g de dextrano 40	4,65

Se liofilizaron muestras de 10 ml de estas soluciones durante la noche usando una liofilizadora de mesa. El polvo liofilizado se almacenó a 2-8 °C. Además, se almacenaron muestras de 10 ml de estas soluciones a 2-8 °C.

[0080] Después de la preparación de todas las muestras, las muestras se transfirieron a condiciones de prueba de estabilidad acelerada (40 °C/75% de HR). La concentración de oxitocina se determinó en muestras tomadas al inicio de las pruebas de estabilidad (t = 0) y 1 y 2 meses después. Los resultados de estos análisis se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Muestra	Solución Oxitocina% ¹		Oxitocina en polvo% ¹	
	1 mes	2 meses	1 mes	2 meses
3A	86,2	73,4	67,8	58,7
3B	81,9	56,4	101,6	102,4

¹ Concentración calculada como porcentaje de oxitocina en la muestra t = 0

Ejemplo 4

[0081] Los comprimidos con un peso de comprimido de 100 mg se prepararon basándose en la receta que se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6

Ingrediente	Cantidad (en gramos)	% En peso
Ejemplo 2C oxitocina-dextrano liofilizado	1,27	8,8
Prosolv® HD 90 (Celulosa Microcristalina Silicificada)	1,81	12,5
Pruv® (estearil fumarato de sodio)	0,10	0,7
Ac-Di-sol® (croscarmelosa de sodio)	1,00	6,9
Aspartamo	0,10	0,7
Saborizante de lima	0,05	0,35
F-melt® (excipiente) ¹	10,20	70,20

¹ Contiene manitol, xilitol, celulosa microcristalina y crospovidona

[0082] El polvo liofilizado y los otros componentes se mezclaron durante 15 minutos en un mezclador de caída libre antes de comprimirse en comprimidos de 100 mg usando una prensa Excenter. Cada comprimido contenía 16,7 µg de oxitocina o 10 U.I.

Ejemplo 5

[0083] Se preparó un polvo que contenía oxitocina preparando una solución acuosa que tenía la composición descrita en la Tabla 7, seguido de la liofilización de esta solución.

Tabla 7

Ingredientes	
Ácido cítrico anhidro	0,265 g
Citrato de sodio dihidratado	0,805 g
Dextrano	2,50 g
ZnCl ₂	0,27 g
Oxitocina	0,25 g
Agua destilada	200 ml

[0084] La solución acuosa se preparó utilizando agua a temperatura ambiente (aprox. 20 °C). Los ingredientes sólidos, excepto la oxitocina y el dextrano, se introdujeron en un recipiente. Se agregó aproximadamente el 90% del agua requerida, seguido de agitación continua con un agitador magnético hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se añadieron la oxitocina y el dextrano y el pH de la solución se ajustó con 1 M de HCl o 1 M de NaOH a pH 4,6. La cantidad restante de agua se añadió y se mezcló.

[0085] La solución acuosa de oxitocina se liofilizó durante la noche usando un liofilizador de mesa. A continuación, el polvo liofilizado se combinó con excipientes (lactosa, glicolato sódico de almidón, ácido ascórbico, Ludiflash® y estearil fumarato sódico) para producir la formulación del comprimido descrito en la Tabla 8.

Tabla 8

Ingredientes	% En peso
Polvo liofilizado	5,4
Lactosa	35,6
Glicolato de almidón de sodio	5
Ácido ascórbico	2,5
Ludiflash®	50,0
Estearil fumarato de sodio	1,5

[0086] La formulación de comprimido mencionado anteriormente se comprimió en comprimidos de 100 mg. Cada comprimido contenía 330 µg (200 U.I.) de oxitocina. Tanto el polvo recubierto como los comprimidos pueden almacenarse en condiciones ambientales durante varios meses sin que se observe una disminución sustancial en el contenido de oxitocina.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Unidad de dosificación farmacéutica sólida de desintegración oral que tiene un peso entre 50 y 1000 mg, dicha unidad de dosificación que consiste en:
- 1-100% en peso de partículas que consiste en:
 - 10 – 0,01-10% en peso de una sustancia de control del parto seleccionada de entre oxitocina, carbetocina y combinaciones de las mismas;
 - 5-70% en peso de agente de tamponamiento;
 - 20-94% en peso de glucano ramificado;
 - 0-70% en peso de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables;
 - 15 • 0-99% en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
- donde la unidad de dosificación sólida comprende al menos 5 µg de la sustancia de control del parto y tiene un rango de pH de 3,5-5,7.
- 20 2. Unidad de dosificación según la reivindicación 1, en la que el agente de tamponamiento tiene un rango de pH de 4,0 a 5,5.
- 25 3. Unidad de dosificación según la reivindicación 1 o 2, en la que el agente de tamponamiento se selecciona de entre citrato, acetato, aspartato y combinaciones de los mismos.
- 30 4. Unidad de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el glucano ramificado es dextrano hidrolizado con un peso molecular medio en el rango de 10-200 kDa.
5. Unidad de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la sustancia de control del parto es oxitocina.
- 35 6. Unidad de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la sustancia de control del parto es carbetocina.
7. Unidad de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que las partículas contienen 0,02-10% en peso de catión de metal divalente.
- 40 8. Unidad de dosificación según la reivindicación 7, en la que el catión metálico divalente y la sustancia de control del parto están presentes en las partículas en una relación molar entre 5:1 y 1000:1, preferiblemente una relación molar entre 10:1 y 300:1.
9. Unidad de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que las partículas contienen 0,01-10% en peso de un secuestrante.
- 45 10. Unidad de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de entre lactosa, manitol, xilitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y combinaciones de los mismos.
- 50 11. Unidad de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en un tratamiento médico, en el que el tratamiento comprende la administración bucal, sublingual o sublabial de dicha unidad de dosificación.
- 55 12. Unidad de dosificación según la reivindicación 11, para usar en el tratamiento de la hemorragia posparto, conteniendo dicha unidad de dosificación una sustancia de control del parto seleccionada de entre oxitocina, carbetocina y combinaciones de las mismas.
- 60 13. Método para preparar una unidad de dosificación sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, dicho método que comprende las etapas de:
- proporcionar una solución acuosa que comprende la sustancia de control del parto, el agente de tamponamiento, el glucano ramificado y, opcionalmente, uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables;
 - eliminar el agua de la solución acuosa, opcionalmente después de haber rociado la solución acuosa sobre partículas portadoras, para producir partículas sólidas que contienen la sustancia de control del

parto, el agente de tamponamiento, el glucano ramificado y el opcionalmente uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables;

- mezclar las partículas con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y
- transformar la mezcla en una unidad de dosificación sólida.