

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 989**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2010 E 17179150 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 3254676**

54 Título: **Forma de dosificación sólida de disolución rápida**

30 Prioridad:

30.10.2009 SG 2009072216

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

17.05.2019

73 Titular/es:

**IX BIOPHARMA LTD (100.0%)
80 Robinson Road 02-00
Singapore 068898, SG**

72 Inventor/es:

**LIM, CHIN BENG, STEPHEN;
SUNDERLAND, VIVIAN, BRUCE y
LEE, YIP HANG, EDDY**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 712 989 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

Forma de dosificación sólida de disolución rápida

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a formas de dosificación adaptadas para la administración a un sujeto. Preferentemente, las formas de dosificación tienen velocidades de disolución rápidas.

10 **Antecedentes**

Los comprimidos son una forma de dosificación común para administrar un agente a seres humanos por vía oral. La administración de fármaco a través de la mucosa de la cavidad oral, por ejemplo la mucosa sublingual, permite que un fármaco que se disuelve rápidamente sea absorbido por difusión simple, directamente en la circulación sistémica a través de la vena yugular, evitando el tracto gastrointestinal y el efecto hepático de primer paso. La vía sublingual generalmente produce un inicio de acción rápido y fiable y es más adecuada para formas de dosificación de disolución rápida.

Existe una necesidad no satisfecha en el campo médico de formas de dosificación que tengan una velocidad de disolución rápida en la cavidad oral. Los intentos previos para superar los problemas asociados con las formas de dosificación sólidas incluyen comprimidos efervescentes, películas, comprimidos masticables, desintegrantes y agentes de absorción. Estas formas de dosificación son particularmente útiles para pacientes que tienen dificultad para tragar, por ejemplo, niños y ancianos. Existen varias tecnologías utilizadas para preparar tales formas de dosificación, incluyendo liofilización, secado por pulverización, moldeo de comprimidos y compresión de comprimidos.

Se han utilizado procesos de liofilización para preparar formas de dosificación sólidas de disolución rápida. Dependiendo del proceso de fabricación, el producto obtenido se caracteriza por una microestructura altamente porosa de la matriz de soporte (es decir, manitol, glicina, lactosa, gelatinas, etc.) en la que el agente activo está disperso homogéneamente. Esta tecnología produce un producto que se disuelve rápidamente en agua o en la cavidad oral; sin embargo, la mala integridad física de su estructura física limita severamente otras operaciones de fabricación tales como la formación de envases de ampolla. Además, la tecnología de liofilización en la fabricación de tales formas de dosificación tiene un alto coste de producción debido a la larga duración de cada ciclo de liofilización (normalmente de 24 a 48 horas). La complejidad de las plantas industriales es otro factor importante que perjudica el uso a gran escala de esta tecnología para el desarrollo de comprimidos de disolución rápida. Además, los choques térmicos, como consecuencia directa de cada ciclo de liofilización, podrían modificar físicamente las propiedades físico-químicas de la membrana externa de las partículas microencapsuladas.

En los procesos de liofilización, se ha usado gelatina y otros materiales relacionados con la gelatina para formular agentes en formas de dosificación de disolución rápida. La gelatina es el agente portador o formador de estructura, y se utiliza comúnmente en la preparación de formas de disolución rápida para una amplia gama de fármacos. La gelatina proporciona resistencia a la forma de dosificación, evitando así el agrietamiento y la fragmentación de la forma de dosificación. Esto supone un problema especialmente cuando la forma de dosificación se retira del envase de ampolla. La gelatina es ventajosa en fármacos de disolución rápida de la forma de dosificación porque una vez que la forma de dosificación se coloca en la cavidad oral, proporciona una disolución rápida de la forma de dosificación.

La gelatina es una proteína que se obtiene por hidrólisis parcial de tejido de colágeno animal, tal como pieles, tendones, ligamentos y hueso. Sin embargo, un problema significativo con la gelatina derivada de mamífero es que tiene un ligero sabor. Esto da lugar a que la forma de dosificación de disolución rápida requiera el uso de edulcorantes y sabores para ocultar y enmascarar el sabor del componente de gelatina. Otro problema con la gelatina derivada de mamífero convencional es que requiere el uso de calor para afectar a la solución de gelatina. Esta etapa adicional añade tiempo y costes al proceso de fabricación.

Un problema adicional con el uso de material a base de gelatina como matrices de forma de dosificación de disolución rápida es que la gelatina puede aumentar la viscosidad de la solución con el tiempo. Esto puede dar lugar a dificultades de procesamiento. Además, la gelatina puede dar lugar a problemas de homogeneidad y sedimentación asociados con la solución de gelatina durante el periodo de mantenimiento. Otras desventajas de las formulaciones de gelatina incluyen que son propensas al crecimiento bacteriano y algunas personas no aprecian el hecho de que sea de origen animal.

La patente US 6509040 B1 se refiere a formas de dosificación sólidas de rápida dispersión con una composición esencialmente libre o absolutamente libre de gelatina que se disuelve preferentemente en la cavidad oral dentro de sesenta (60), más preferentemente dentro de treinta (30), más preferentemente dentro de diez (10) segundos.

65

Otros agentes que se han utilizado para sustituir la gelatina en formas de dosificación de disolución rápida son el almidón y almidones modificados. Un problema con el almidón es que tiene una sensación particulada para el paciente cuando está en la boca y puede dar lugar a la insatisfacción del paciente. Muchos almidones modificados también dan lugar a este problema. Además, son caros. Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de una forma de dosificación de disolución rápida que suministre un agente a un paciente mediante administración oral, en la que la forma de dosificación se disuelve rápidamente en la cavidad oral del paciente y en la que la forma de dosificación no utiliza cantidades sustanciales de gelatina de mamífero o almidón o un material de almidón modificado.

10 Sumario de la divulgación

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas y se refiere a formas de dosificación de desintegración y disolución rápidas adecuadas para la liberación de un material biológicamente activo en una cavidad oral y kits que comprenden el mismo. Las realizaciones de la invención se describen en los siguientes párrafos numerados:

(1). Una forma de dosificación de oblea liofilizada porosa, que se desintegra y disuelve rápidamente, adecuada para la liberación de un material biológicamente activo en una cavidad bucal en la que dicha forma de dosificación comprende:

- a) midazolam, citrato de sildenafil o fentanilo en una concentración del 0,02 al 95 % en peso en seco de la forma de dosificación; y
- b) un agente formador de matriz que comprende amilopectina a una concentración del 2 % al 17 % en peso en seco de la forma de dosificación;

en la que dicha forma de dosificación se disuelve sustancialmente en la cavidad bucal.

(2). La forma de dosificación sólida disgregante y de disolución rápida según el párrafo 1, que además comprende un segundo agente formador de matriz, en la que el segundo agente formador de matriz es celulosa microcristalina.

(3). La forma de dosificación sólida de disolución y disolución rápida según el párrafo 2, en la que la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de 1 al 10 % en peso en seco de la composición de la forma de dosificación.

(4). La forma de dosificación sólida de rápida desintegración y disolución según el párrafo 1, que comprende además un segundo agente formador de matriz, en la que el segundo agente formador de matriz es glicina, opcionalmente

en la que la glicina está presente en una cantidad del 0,5 al 5 % en peso en seco de la composición de la forma de dosificación.

(5). La forma de dosificación sólida de rápida desintegración y disolución según el párrafo 1, que además comprende un segundo agente formador de matriz en el que el segundo agente formador de matriz es manitol, opcionalmente

en la que manitol está presente en una cantidad del 5 al 80 % en peso en seco de la composición de la forma de dosificación.

(6). La forma de dosificación sólida de rápida desintegración y disolución de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos anteriores, que además comprende al menos un lubricante.

(7). La forma de dosificación sólida de rápida desintegración y disolución de acuerdo con el párrafo 6, en la que al menos un lubricante comprende polietilenglicol (PEG) 2000, opcionalmente en la que PEG 2000 está presente en una cantidad de 0.05 a 5% en peso por peso en seco de la composición de la forma de dosificación.

(8). La forma de dosificación sólida de rápida desintegración y disolución de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos anteriores, que comprende además al menos un reactivo tampón.

(9). La forma de dosificación sólida de rápida desintegración y disolución según el párrafo 8, en la que al menos un reactivo tampón comprende carbonato de sodio, opcionalmente

en la que el carbonato de sodio está presente en una cantidad del 0,01 al 10 % en peso en seco de la composición de la forma de dosificación.

(10). La forma de dosificación sólida de rápida desintegración y disolución de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos anteriores, que comprende además al menos un potenciador de la absorción.

(11). La forma de dosificación sólida de rápida desintegración y disolución de acuerdo con el párrafo 10, en la que al menos un potenciador de la absorción comprende β -ciclodextrina, opcionalmente en la que la β -ciclodextrina está presente en una cantidad de 0,01 al 10 % en peso por peso en seco de la composición de la forma de dosificación.

(12). La forma de dosificación sólida de rápida desintegración y disolución de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos anteriores, que comprende además

- a) al menos un agente floculante;
- b) al menos un surfactante;
- c) al menos un aditivo; y/o
- d) al menos un agente colorante.

(13). La forma de dosificación sólida de rápida desintegración y disolución de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, que además comprende al menos un agente saborizante.

(14). Un método para producir una forma de dosificación de oblea sólida porosa que se desintegra y se disuelve rápidamente adecuada para la liberación de un material biológicamente activo en una cavidad bucal, que comprende las etapas de:

- i) combinar un agente formador de matriz que comprende amilopectina en una concentración del 2 % al 17 % en peso en seco de la forma de dosificación con midazolam, citrato de sildenafil o fentanilo en una concentración del 0,02 al 95 % en peso en seco de la forma de dosificación para formar un material homogéneo mezcla; y
- ii) secar por congelación la mezcla para formar la forma de dosificación sólida

en la que dicha forma de dosificación se disuelve sustancialmente en la cavidad oral.

(15). Un kit que comprende (a) una forma de dosificación de oblea liofilizada sólida porosa que se desintegra y se disuelve rápidamente adecuada para la liberación de un material biológicamente activo en una cavidad oral, en la que la forma de dosificación comprende:

- i) midazolam, citrato de sildenafil o fentanilo a una concentración del 0,02 al 95 % en peso en seco de la forma de dosificación, y
- ii) un agente formador de matriz que comprende amilopectina en una concentración del 2 % al 17 % en peso en seco de la forma de dosificación,

en la que dicha forma de dosificación se disuelve sustancialmente en la cavidad oral y (b) instrucciones para su uso.

En el presente documento se describe una forma de dosificación sólida de disolución rápida adaptada para la liberación de un material biológicamente activo en la cavidad bucal en la que la forma de dosificación comprende: (i) al menos un material biológicamente activo, y (ii) al menos un agente formador de matriz, en el que la dosificación La forma se disuelve sustancialmente en la cavidad bucal.

En el presente documento también se describe un método para producir la forma de dosificación sólida de disolución rápida que comprende las etapas de combinar al menos un agente formador de matriz con un material biológicamente activo para formar una mezcla homogénea y luego liofilizar la mezcla para preparar la forma de dosificación sólida de la presente invención.

En el presente documento también se describe un kit que comprende la forma de dosificación sólida de disolución rápida en la que la forma de dosificación comprende: (i) al menos un material biológicamente activo, y (ii) al menos un agente formador de matriz, en el que la forma de dosificación se disuelve sustancialmente en la cavidad oral , e instrucciones para su uso.

El material biológicamente activo incluye compuestos activos y compuestos para uso veterinario y humano, tales como pero no limitados a, productos farmacéuticos activos, neutraceuticos, cosmecéuticos, cosméticos, medicamentos complementarios, productos naturales, alimentos, nutrientes, vitaminas, nutrientes, productos biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos y ácidos nucleicos. En una forma preferida, el material biológicamente activo está adaptado para la administración oral.

En una opción, el material biológicamente activo es un compuesto orgánico. En una opción muy preferida, el material biológicamente activo es un compuesto orgánico terapéuticamente activo para uso humano. En otra opción, el material biológicamente activo es un compuesto inorgánico. Cuando el material activo biológico es un fármaco, puede ser de una especie neutra, básica o ácida, así como sales de un ácido o base. Esta divulgación no se limita a ninguna clase específica de fármaco, tipo de aplicación, tipo químico o grupo funcional.

El material biológicamente activo normalmente es un agente para el cual el experto en la técnica desea una disolución rápida mejorada para su administración oral. El material biológicamente activo puede ser un agente activo o fármaco convencional.

Ejemplos de materiales biológicamente activos adecuados para su uso en la divulgación incluyen compuestos activos, biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos nucleicos y análogos, homólogos y derivados de primer orden de los mismos. El material biológicamente activo se puede seleccionar entre varias clases conocidas de fármacos, incluyendo, pero no limitado a: fármacos antiobesidad, estimulantes del sistema nervioso central, carotenoides, corticosteroides, inhibidores de elastasa, antifúngicos, terapias oncológicas, antieméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes antiinflamatorios, tales como AINEs e inhibidores de COX-2, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, antibióticos (incluyendo penicilinas), anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, antihistamínicos, antihipertensivos, antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antitiroideos, agentes antivirales, ansiolíticos, sedantes (hipnóticos y neurolépticos), astringentes, agentes bloqueantes de los receptores alfa-adrenérgicos, agentes bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos, productos y sustitutos sanguíneos, agentes inotrópicos cardíacos,

medios de contraste, supresores de la tos (expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de diagnóstico por imagen, diuréticos, dopaminérgicos (agentes antiparkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares, parasimpaticomiméticos, calcitonina paratiroidea y bifosfonatos, prostaglandinas, radiofármacos, hormonas sexuales (incluyendo esteroides), agentes antialérgicos, estimulantes y anoréxicos, simpatomiméticos, agentes tiroideos, vasodilatadores y xantinas.

Se puede encontrar una descripción de estas clases de agentes activos y una lista de especies dentro de cada clase en The Extra Pharmacopoeia de Martindale, 31ª edición (The Pharmaceutical Press, Londres, 1996). Otra fuente de agentes activos es el Physicians Desk Reference (60ª Ed., 2005), conocido para los expertos en la técnica. Los agentes activos están disponibles en el mercado y/o pueden prepararse mediante técnicas conocidas en la materia.

Además, los ejemplos de fármacos adecuados incluyen, pero no se limitan a los enumerados a continuación:

Analgésicos y agentes antiinflamatorios: aloxiprina, auranofm, azapropazona, benilato, diflunisal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno de calcio, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, sulindac.

Antihelmínticos: albendazol, hidroxinaftoato de befenio, cambendazol, diclorofeno, ivermectina, mebendazol, oxamniquina, oxfendazol, embonato de oxantel, prazicuantel, embonato de pirantel, tiabendazol.

Agentes antiarrítmicos: HCl de amiodarona, disopiramida, acetato de flecainida, sulfato de quinidina.

Agentes antibacterianos: benetamina, penicilina, cinoxacina, HCl de ciprofloxacina, claritromicina, clofazimina, cloxacilina, demeclociclina, doxiciclina, eritromicina, etionamida, imipenem, ácido nalidixico, nitrofurantoina, rifampicina, espiramicina, sulfabenzamida, sulfadoxina, sulfamerazina, sulfoacetamida, sulfadiazina, sulfafurazol, sulfametoxazol, sulfapiridina, tetraciclina, trimetoprim.

Anti-coagulantes: dicumarol, dipiridamol, nicoumalona, fenindiona.

Antidepresivos: amoxapina, ciclazindol, HCl de maprotilina, HCl de mianserina, HCl de nortriptilina, HCl de trazodona, maleato de trimipramina.

Antidiabéticos: acetohexamida, clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida, tolazamida, tolbutamida.

Antiepilépticos: beclamida, carbamazepina, clonazepam, etotina, methoina, metilsuximida, metilfenobarbitona, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenobarbitona, fenitoína, fensuximida, primidona, sultiame, ácido valproico.

Agentes antifúngicos: anfotericina, nitrato de butoconazol, clotrimazol, nitrato de econazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, cetoconazol, miconazol, natamicina, nistatina, nitrato de sulconazol, HCl de terbinafina, terconazol, tioconazol, ácido undecenoico.

Agentes anti-gota: alopurinol, probenecid, sulfpirazona.

Agentes antihipertensivos: amlodipina, benidipina, darodipina, HCl de dilitazem, diazóxido, felodipina, acetato de guanabenz, indoramina, isradipina, minoxidil, HCl de nicardipina, nifedipina, nimodipina, HCl de fenoxibenzamina, HCl de prazosina, reserpina, terazosina HCl.

Antipalúdicos: amodiaquina, cloroquina, HCl de clorproguanil, HCl de halofantrina, HCl de mefloquina, HCl de proguanil, pirimetamina, sulfato de quinina.

Agentes anti-migraña: mesilato de dihidroergotamina, tartrato de ergotamina, maleato de metisergida, maleato de pizotifeno, succinato de sumatriptano.

Agentes anti-muscarínicos: atropina, HCl de benzhexol, biperideno, HCl de etopropazina, butilbromuro de hioscina, hiosciamina, bromuro de mepenzolato, orfenadrina, HCl de oxifencilimina, tropicamida.

Agentes antineoplásicos e inmunosupresores: aminoglutetimida, amsacrina, azatioprina, busulfano, clorambucilo, ciclosporina, dacarbazina, estramustina, etopósido, lomustina, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitozantrona, HCl de procarbazona, citrato de tamoxifeno, testolactona.

Agentes anti-protozoarios: benznidazol, clioquinol, decoquinato, diyodohidroxiquinolina, furoato de diloxanida, dinitolmida, furzolidona, metronidazol, nimorazol, nitrofurazona, ornidazol, tinidazol.

Agentes anti-tiroideos: carbimazol, propiltiouracilo.

- 5 Anxiolíticos, sedantes, hipnóticos y neurolépticos: alprazolam, amilobarbitona, barbitona, bentazepam, bromazepam, bromperidol, brotizolam, butobarbitona, carbromal, clordiazepóxido, clormetiazol, clorpromazina, clobazam, clotiazepam, clozapina, diazepam, droperidol, etinamato, flunanisona, flunitrazepam, fluopromazina, decanoato de flupentixol, decanoato de flufenacina, flurazepam, haloperidol, lorazepam, lormetazepam, medazepam, meprobamato, metaqualona, midazolam, nitrazepam, oxazepam, pentobarbitona, perfenazina pimozida, proclorperazina, sulpirida, temazepam, tioridazina, triazolam, zopiclona.
- 10 Beta-bloqueantes: acebutolol, alprenolol, atenolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, pindolol, propanolol.
- 15 Agentes inotrópicos cardiacos: amrinona, digitoxina, digoxina, enoximona, lanatósido C, medigoxina.
- 20 Corticosteroides: beclometasona, betametasona, budesonida, acetato de cortisona, desoximetasona, dexametasona, acetato de fludrocortisona, flunisolida, flucortolona, propionato de fluticasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona.
- 25 Diuréticos: acetazolamida, amilorida, bendrofluazida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, ácido etacrínico, frusemida, metolazona, espironolactona, triamtereno.
- 30 Agentes antiparkinsonianos: mesilato de bromocriptina, maleato de lisurida.
- 35 Agentes gastro-intestinales: bisacodilo, cimetidina, cisaprida, HCl de difenoxilato, domperidona, famotidina, loperamida, mesalazina, nizatidina, omeprazol, HCl de ondansetron, HCl de ranitidin, sulfasalazina.
- 40 Antagonistas de los receptores de histamina H: acrivastina, astemizol, cinarizina, ciclizina, HCl de ciproheptadina, dimenhidrinato, HCl de flunarizina, loratadina, HCl de meclozina, oxatomida, terfenadina, triprolidina.
- 45 Agentes reguladores de lípidos: bezafibrato, clofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, probucol.
- 50 Anestésicos locales: agentes neuromusculares: piridostigmina.
- 55 Nitratos y otros agentes antianginosos: nitrato de amilo, trinitrato de glicerilo, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritritol.
- 60 Agentes nutricionales: betacaroteno, vitamina A, vitamina B2, vitamina D, vitamina E, vitamina K.
- 65 Analgésicos opioides: codeína, dextropropioxifeno, diamorfina, dihidrocodeína, meptazinol, metadona, morfina, nabufina, pentazocina, medazolam, fentanilo.
- Vacunas orales: Vacunas diseñadas para prevenir o reducir los síntomas de enfermedades de las que la siguiente es una lista representativa pero no exclusiva: influenza, tuberculosis, meningitis, hepatitis, tos ferina, polio, tétanos, difteria, malaria, cólera, herpes, tifoidea, VIH, sida, sarampión, enfermedad de Lyme, diarrea del viajero, hepatitis A, B y C, otitis media, fiebre del dengue, rabia, parainfluenza, rubéola, fiebre amarilla, disentería, enfermedad de los legionarios, toxoplasmosis, fiebre Q, fiebre hemorrágica, fiebre hemorrágica argentina, caries, enfermedad de Chagas, infección del tracto urinario causada por E. coli, enfermedad pneumocócica, paperas y Chikungunya.
- Vacunas para prevenir o reducir los síntomas de otros síndromes patológicos de los que la siguiente es una lista representativa pero no exclusiva de organismos causantes: especies de Vibrio, especies de Salmonella, especies de Bordetella, especies de Haemophilus, Toxoplasmosis gondii, citomegalovirus, especies de Chlamydia, especies estreptocócicas, virus de Norwalk, Escherichia coli, Helicobacter pilori, Rotavirus, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitis, Adenovirus, virus de Epstein Barr, virus de la encefalitis japonesa, Pneumocystis carini, Herpes simplex, especies de Clostridia, virus Respiratorio Sincitial, especies de Klebsiella, especies de Shigella, Pseudomonas aeruginosa, Parvovirus, especies de Campilobacter, especies de Rickettsia, Varicella zoster, especies de Yersinia, virus de Ross River, virus JC, Rhodococcus equi, Moraxella catarrhalis, Borrelia burgdorferi y Pasteurella haemolytica. Otros ejemplos específicos incluyen opioides tales como fentanilo o midazolam.
- Vacunas dirigidas a enfermedades no infecciosas inmunomoduladas tales como condiciones alérgicas tópicas y sistémicas como la fiebre del heno, el asma, la artritis reumatoide y carcinomas.
- Vacunas para uso veterinario incluyen aquellas dirigidas a coccidiosis, enfermedad de Newcastle, neumonía enzoótica, leucemia felina, rinitis atrófica, erisipela, fiebre aftosa, cerdos, neumonía y otras enfermedades y otras condiciones patológicas y enfermedades autoinmunes que afectan a animales de granja y de compañía.
- Proteínas, péptidos y fármacos recombinantes: insulina (formas hexaméricas/diméricas/monoméricas), glucagón, hormona de crecimiento (somatotropina), polipéptidos o sus derivados (preferentemente con un peso molecular de 1000 a 300.000), calcitoninas y sus modificaciones sintéticas, encefalinas, interferones (especialmente interferón alfa-2 para el tratamiento de resfriados comunes), LHRH y análogos (nafarelina, buserelina, zolidex), GHRH

(hormona liberadora de la hormona del crecimiento), secretina, antagonistas de bradiquina, GRF (factor de liberación del crecimiento), THF, TRH (hormona liberadora de tiotropina), análogos de ACTH, IGF (factores de crecimiento similares a insulina), CGRP (péptido relacionado con la calcitonina), péptido natriurético atrial, vasopresina y análogos (DDAVP, lipressina), factor VIII, G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos), EPO (eritropoítina).

Hormonas sexuales: citrato de clomifeno, danazol, etinilestradiol, acetato de medroxiprogesterona, mestranol, metiltestosterona, noretisterona, norgestrel, estradiol, estrógenos conjugados, progesterona, estanozolol, stibolestrol, testosterona, tibolona. Espermicidas: nonoxinol 9.

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

A pesar de la aplicabilidad general del método divulgado en el presente documento, ejemplos más específicos de materiales biológicamente activos incluyen, pero no están limitados a: haloperidol (antagonista de dopamina), clorhidrato de isoproterenol DL (agonista β -adrenérgico), terfenadina (antagonista H1), clorhidrato de propranolol (antagonista β -adrenérgico), clorhidrato de desipramina (antidepresivo), citrato de sildenafil, tadalafil y vardenafilo. Los analgésicos menores (inhibidores de la ciclooxigenasa), los ácidos fenámicos, el piroxicam, los inhibidores de Cox-2 y el naproxeno, entre otros, pueden beneficiarse de su preparación.

Otros ejemplos incluyen, pero no están limitados a: alfaxalona, acetil digoxina, análogos de aciclovir, alprostadiil, aminofostina, anipamilo, antitrombina III, atenolol, azidotimidina, becoburato, beclometasona, belomicina, benzocaína y derivados, betacaroteno, beta endorfina, beta-interferón, bezafibrato, binovum, biperideno, bromazepam, bromocriptina, bucindolol, buflomedil, bupivacaína, busulfán, cadralazina, camptotesina, cantaxantina, captopril, carbamazepina, carboprost, cefalexina, cefalotina, cefamandola, cefazedona, cefiroxima, cefinenoxima, cefoperazona, cefotaxima, cefoxitina, cefsulodina, ceftizoxima, clorambucilo, ácido cromoglicínico, ciclonicato, ciglitazona, clonidina, cortexolona, corticosterona, cortisol, cortisona, ciclofosfamida, ciclosporina A y otras ciclosporinas, citarabina, desocritina, desogestrel, ésteres de dexametasona tales como acetato, dezocina, diazepam, diclofenaco, didesoxiadenosina, didesoxiinosina, digitoxina, digoxina, dihidroergotamina, dihidroergotoxina, diltiazem, antagonistas de dopamina, doxorubicina, econazol, endralazina, encefalina, enalapril, epoprostenol, estradiol, estramustina, etofibrato, etopósido, factor ix, factor viii, felbamato, fenbendazol, fenofibrato, fexofenina, flunarizina, flurbiprofeno, 5-fluorouracilo, flurazepam, fosfomicina, fosmidomicina, furosemida, galopamilo, interferón gamma, gentamicina, gepefrina, gliclazida, glipizida, priseofulvina, haptoglobulina, vacuna contra la hepatitis B, hidralazina, hidroclorotiazida, hidrocortisona, ibuprofeno, ibuproxam, indinavir, indometacina, agentes de contraste de rayos X aromáticos yodados tales como yodamida, bromuro de ipratropio, cetoconazol, cetoprofeno, cetotifeno, fumarato de ketotifeno, K-estterofina, labetalol, vacuna de lactobacilos, lidocaína, lidoflazina, lisurida, lisururo, hidrógeno maleato, lorazepam, lovastatina, ácido mefenámico, melfalán, memantina, mesulergina, metergolina, metotrexato, metil digoxina, metilprednisolona, metronidazol, metisoprenol, metipranolol, metfamida, metolazona, metoprolol, tartrato de metoprolol, miconazol, nitrato de miconazol, minoxidil, misonidazol, molsidomin, nadolol, nafiverina, nafazatrom, naproxeno, insulinas naturales, nesapidil, nicardipina, nicorandil, nifedipina, hiludipina, nimodipina, nitrazepam, nitrendipina, nitrocamptotesina, 9-nitrocamptotesina, olanzapina, oxazepam, oxprenolol, oxitetraciclina, penicilinas tales como penicilina G benetamina, penicilina O, fenilbutazona, picotamida, pindolol, pipsulfan, piretanida, piribedil, piroxicam, pirprofeno, activador del plasminógeno, prednisolona, prednisona, pregnenolona, procarbicina, procateterol, progesterona, proinsulina, propafenona, propranolol, propentofilina, propofol, propranolol, raloxifeno, rifapentina, simvastatina, insulinas semisintéticas, soberol, somastotina y sus derivados, somatropina, stilamina, clorhidrato de sulfinalol, sulfipirazona, suloctidil, suprofenol, sulproston, insulinas sintéticas, talinolol, taxol, taxotere, testosterona, propionato de testosterona, undecanoato de testosterona, HI de tetracano, HCl de tiaramida, tolmetina, tranilast, triquilar, HCl de tromantadina, uroquinasa, valium, verapamilo, vidarabina, sal sódica de fosfato de vidarabina, vinblastina, vinburina, vincamina, vincristina, vindesina, vinpocetina, vitamina A, succinato de vitamina E y agentes de contraste de rayos X.

Además, también se espera que en el futuro se creen o estén disponibles en el mercado nuevas entidades químicas (NCE) y otros activos para los que sean adecuados los métodos divulgados en el presente documento.

La cantidad precisa de material biológicamente activo dependerá del material, tal como un fármaco seleccionado. Sin embargo, el material activo generalmente está presente en una cantidad del 0,02 al 95 %, preferentemente del 0,02 al 20 % o preferentemente del 0,1 al 75 %, en peso en seco de la composición de la forma de dosificación.

La forma de dosificación sólida de disolución rápida divulgada en el presente documento también comprende al menos un agente formador de matriz. En los sistemas liofilizados de la técnica anterior, la gelatina es el agente de formación de estructura o soporte utilizado más habitualmente debido a su capacidad de formación de pared. La gelatina es un polímero soluble en agua, y como tal, cuando se mezcla con ingredientes farmacéuticos activos en agua, el aumento de la viscosidad de la solución con el tiempo puede provocar una menor solubilidad de fármacos poco solubles en la mezcla, y dar lugar a una suspensión del fármaco en la matriz de gelatina. Esto puede provocar que se produzca la separación de fases, y el fármaco en formas amorfas o cristalinas puede no estar homogéneamente dispersado en la matriz, lo que eventualmente afectará a la disolución y absorción del producto final.

El solicitante ha encontrado que se pueden seleccionar otros materiales poliméricos adecuados para formar una matriz para una aplicación específica en el campo del suministro de fármacos, especialmente para el sistema de suministro de fármaco específico de sitio, tal como en la cavidad oral. Los agentes formadores de matriz como se divulga en el presente documento pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en: gelatina no mamífera; 5 dextrina; proteína de soja; proteína de trigo; proteína de semilla de psillium; goma de acacia; goma de guar; goma de agar; goma de xantina; polisacáridos; alginatos; carboximetilcelulosa sódica; carragenanos; dextranos; pectinas; azúcares; aminoácidos; almidón; almidones modificados; carboximetilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa; hidroxipropilcelulosa y sales inorgánicas de metilcelulosa; polímeros sintéticos; polipéptido/proteína o complejos polisacáridos.

10 Ejemplos de al menos un agente formador de matriz que son hidratos de carbono incluyen manitol, dextrosa, lactosa, galactosa y trehalosa y ciclodextrina. Ejemplos de agentes formadores de matriz que son sales inorgánicas se pueden seleccionar del grupo que consiste en: fosfato de sodio, cloruro de sodio y silicatos de aluminio. El al menos un agente formador de matriz también puede ser un aminoácido. Ejemplos de aminoácidos adecuados 15 incluyen glicina, L-alanina, ácido L-aspártico, ácido L-glutámico, L-hidroxiprolina, L-isoleucina, L-leucina y L-fenilalanina.

En una opción muy preferida, al menos un agente formador de matriz es carboximetilcelulosa sódica. Cuando al menos un agente formador de matriz es carboximetilcelulosa sódica, el polímero está presente en una concentración 20 de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 19 % en peso en seco de la forma de dosificación sólida. En una opción preferida, la carboximetilcelulosa sódica está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 15 % en peso en seco de la forma de dosificación. En una opción, la carboximetilcelulosa sódica está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % en peso en seco de la forma de dosificación sólida.

25 En otra opción, la forma de dosificación de disolución rápida comprende amilopectina como al menos un agente formador de matriz. La amilopectina es capaz de aumentar la liberación del agente biológicamente activo promoviendo la desintegración de la formulación. La amilopectina puede estar presente en la forma de dosificación en una concentración de aproximadamente el 2 % hasta no mayor que el 20 % en peso en seco de la forma de 30 dosificación sólida. En una opción altamente preferida, la amilopectina está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 17 % en peso en seco de la forma de dosificación.

Para conseguir una disolución rápida de fármacos, pueden añadirse diluyentes como al menos un material formador 35 de matriz. Los diluyentes incluyen celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel PH101® y Avicel PH102®), lactosa, almidón y sorbitol. Estos diluyentes pueden estar presentes en la forma de dosificación ya sea solos o en forma de mezcla en diferentes proporciones, y pueden ser de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 80 %, preferentemente de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 50 %, individual o acumulativamente.

40 En una opción divulgada en el presente documento, la forma de dosificación de disolución rápida comprende celulosa microcristalina como el al menos un agente formador de matriz. La celulosa microcristalina puede actuar como carga y aglutinante en la forma de dosificación divulgada en el presente documento. La celulosa microcristalina tiene la capacidad de compactarse con presiones de compresión mínimas, y da como resultado una forma de dosificación dura, estable y de disolución rápida. Debido a su gran área superficial y a su elevada porosidad interna, la celulosa microcristalina es capaz de absorber y retener grandes cantidades de agua, lo cual es 45 deseable en la forma de dosificación divulgada en el presente documento. Cuando la forma de dosificación sólida divulgada en el presente documento comprende celulosa microcristalina, está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 %, y preferentemente de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 8 % en peso en seco de la forma de dosificación.

50 La eficacia de la forma de dosificación de disolución rápida divulgada en el presente documento se basa en que el fármaco se disuelve en un pequeño volumen de fluido, tal como en la cavidad oral, antes de su absorción en la circulación sistémica. Por lo tanto, la velocidad de disolución de la forma de dosificación es importante. En una opción preferida, la forma de dosificación comprende un superdesintegrante como al menos un material formador de 55 matriz.

En una opción muy preferida, la forma de dosificación de disolución rápida de la presente invención comprende glicina. La glicina es un aminoácido con excelentes propiedades humectantes y es adecuada para la formulación de disolución rápida. Pueden usarse bajas cantidades de glicina en la formulación divulgada en el presente documento para controlar la velocidad de disolución de la forma de dosificación. Además, la glicina también se puede usar como 60 agente anti-colapso, que previene que la forma de dosificación se contraiga, bien durante el proceso de fabricación o después del embalaje. En una opción, la forma de dosificación divulgada en el presente documento comprende de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 5 % en peso en seco de la forma de dosificación.

65 De acuerdo con otra opción, la forma de dosificación sólida de disolución rápida puede incluir un agente formador de matriz tal como manitol. El manitol es un componente que puede ayudar en la estructura cristalina e impartir dureza de la forma de dosificación. Cuando el manitol está presente en la forma de dosificación, se produce en una

concentración de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 80 %, y preferentemente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 60 % en peso en seco de la forma de dosificación.

5 Además, la forma de dosificación de disolución rápida divulgada en el presente documento puede incluir lubricantes, tales como polietilenglicol (PEG) 1000, 2000, 4000 y 6000, laurilsulfato sódico, grasas o aceites. Una ventaja del uso de estos lubricantes es ayudar a la liberación de la forma de dosificación del molde. Estos lubricantes pueden estar presentes en la forma de dosificación, ya sea solos o en forma de mezcla en diferentes proporciones, y pueden estar entre el 0,05 % y el 5 %, preferentemente entre el 0,1 % y el 2 %, preferentemente a aproximadamente el 1,5 %, individual o acumulativamente. En una opción, la composición incluye entre el 0,05 % y el 5 % de polietilenglicol 2000, preferentemente entre el 0,1 % y el 2 % de polietilenglicol 2000, preferentemente a aproximadamente el 1,5 % de polietilenglicol 2000 en peso en seco de la forma de dosificación o mezclas de los diversos glicoles.

15 La divulgación también se extiende, a mejorar la absorción sublingual de compuestos básicos débiles, la composición que comprende un reactivo tamponante sólido que produce un pH de la saliva de 7,0 a 7,8 cuando se disuelve en cavidad oral. El aumento del pH de la solución de un compuesto básico débil puede aumentar la relación de ionizado a no ionizado, lo que dará lugar a una mayor absorción sublingual. El reactivo tamponante sólido incluye dihidrogenofosfato de sodio deshidratado, hidrogenofosfato sódico, hidrogenocarbonato sódico y carbonato sódico, que pueden estar presentes en la forma de dosificación ya sea solos o en forma de mezcla en diferentes proporciones en una concentración de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 % por peso de la composición. Preferentemente, el reactivo tamponante es carbonato de sodio, que puede estar presente en una concentración de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 % en peso de la composición, preferentemente entre el 0,1 % y el 1 %, lo más preferentemente a aproximadamente el 0,3 %.

25 Cuando el manitol está presente en la forma de dosificación, se produce en una concentración de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 80 %, y preferentemente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 60 % en peso en seco de la forma de dosificación.

30 La composición, en ciertas opciones, puede incluir un potenciador de la absorción. El potenciador de la absorción puede ser un polisacárido y puede estar cargado positivamente. Preferentemente, el potenciador de la absorción es β -ciclodextrina o sus derivados. La β -ciclodextrina o sus derivados pueden estar presentes en una concentración de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 % en peso en seco de la forma de dosificación, preferentemente entre el 0,2 % y el 2 % y lo más preferentemente a aproximadamente el 1 %.

35 La forma de dosificación sólida de disolución rápida divulgada en el presente documento puede comprender agentes floculantes para mantener el material biológicamente activo distribuido uniformemente en la matriz durante el proceso de fabricación. El agente floculante puede ser gomas. Preferentemente, la goma es goma de xantano. La goma de xantano puede estar presente en una concentración de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 % en peso en seco de la composición, preferentemente de aproximadamente el 0,2 % al 2 % y lo más preferentemente a aproximadamente el 1 %.

40 Para ayudar a la disolución del material biológicamente activo en el medio acuoso, como agente humectante se puede añadir un tensioactivo a la solución. Los tensioactivos adecuados incluyen detergentes aniónicos tales como laurilsulfato de sodio, sulfosuccinato sódico de dioctilo y sulfonato sódico de dioctilo. Pueden usarse detergentes catiónicos e incluyen cloruro de benzalconio o cloruro de bencetomio. La lista de posibles detergentes no iónicos incluye lauromacrogol 400, estearato de polioxilo 40, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno 10, 50 y 60, monoestearato de glicerol, polisorbato 40, 60, 65 y 80, éster de ácido graso de sacarosa, metilcelulosa y carboximetilcelulosa. Estos tensioactivos pueden estar presentes en la forma de dosificación ya sea solos o como mezcla en diferentes proporciones.

50 Los aditivos que potencialmente mejoran la captación de los compuestos son ácidos grasos tales como ácido oleico, ácido linoleico y ácido linolénico.

55 Con el fin de potenciar el atractivo estético y de sabor de la forma de dosificación de disolución rápida para el sujeto, la forma de dosificación también puede contener agentes colorantes, tales como colorantes FD & C Blue n.º 2 y Red n.º 40; agentes aromatizantes, tales como naranja, menta, frambuesa y caramelo; y/o edulcorantes tales como aspartamo y sacarina.

60 La forma de dosificación sólida de disolución rápida divulgada en el presente documento es adecuada para la administración oral a un sujeto. Como se ha descrito anteriormente, la forma de dosificación comprende al menos un agente o material biológicamente activo. El agente activo por lo tanto se administra al sujeto a través de la mucosa de la cavidad oral y al sistema sanguíneo sistémico en un periodo de tiempo relativamente corto. En una opción preferida, se alcanza una concentración de plasma eficaz del agente biológicamente activo en un periodo de no más de dos horas, preferentemente dentro de 30 minutos y lo más preferentemente dentro de 10 minutos.

65 Además, una ventaja de la presente divulgación es que la forma de dosificación sólida de disolución rápida se disuelve completamente en el intervalo de 2 segundos a 60 segundos, preferentemente de 2 segundos a 30

segundos, y lo más preferentemente dentro de 2 segundos a 10 segundos después de la administración de la forma de dosificación. En una opción muy preferida, no queda residuo alguno de la forma de dosificación divulgada en el presente documento después de la administración que sea detectable por el paciente. Como tal, el sujeto no tiene necesidad de tragar la forma de dosificación.

5 El sujeto que recibe la forma de dosificación de disolución rápida divulgada en el presente documento puede ser un animal o un ser humano. Cuando el sujeto es un ser humano, puede ser un adulto o un niño, incluyendo adultos mayores y bebés. En particular, el sujeto es un sujeto que no puede tragar o tiene dificultades para tragar.

10 Los inventores sorprendentemente han encontrado que la adición de carboximetilcelulosa sódica mejora la velocidad de disolución de la forma de dosificación de disolución rápida. Cuando la cantidad de carboximetilcelulosa sódica está entre aproximadamente el 0,1 % y el 15 % en peso en seco de la forma de dosificación, la oblea libera el agente activo rápidamente, sin dejar un residuo en la cavidad oral. Además, los inventores evitaron el uso de gelatina, y por lo tanto evitaron el residuo no deseado que queda en la cavidad oral después de la administración.

15 También se encontró que la adición de lactosa y/o manitol era ventajosa en la formulación de dosificación divulgada en el presente documento.

Por lo tanto, en una opción, se divulga en el presente documento una forma de dosificación sólida de disolución rápida adaptada para la liberación de un material biológicamente activo en la cavidad oral en la que la forma de dosificación comprende: (i) al menos un material biológicamente activo y (ii) al menos un agente formador de matriz, en la que la forma de dosificación se disuelve sustancialmente en la cavidad oral, en la que la forma de dosificación comprende carbonato sódico al 0,29 %, carboximetilcelulosa sódica al 0,59 %, PEG 2000 al 1,48 %, glicina al 2,97 %, celulosa microcristalina al 5,93 %; 14,84 % de amilopectina, 29,67 % de lactosa y 44,23 % de manitol como peso en seco de la forma de dosificación sólida, y que no da lugar a niveles sustancialmente detectables de residuos que quedan en la cavidad oral del paciente. El solicitante también encontró que PEG 2000 se podría sustituir con PEG 1000 con las mismas ventajas que la forma de dosificación oral descrita anteriormente.

20

25

Como se ha descrito anteriormente, los medicamentos divulgados en el presente documento pueden incluir uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. El uso de dichos medios y agentes para la fabricación de medicamentos es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el material farmacéuticamente aceptable, se contempla su uso en la fabricación de una composición farmacéutica según la divulgación.

30

Los vehículos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la divulgación pueden incluir uno o más de los siguientes ejemplos:

35

- (1) tensioactivos y polímeros, incluyendo, sin limitación, polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, crospovidona, copolímero de polivinilpirrolidona-polivinilacrilato, derivados de celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, poliácridatos y polimetacrilatos, urea, azúcares, polioles, y sus polímeros, emulsionantes, goma de azúcar, almidón, ácidos orgánicos y sus sales, vinilpirrolidona y acetato de vinilo; y/o
 - (2) agentes aglutinantes tales como diversas celulosas y polivinilpirrolidona reticulada, celulosa microcristalina; y/o
 - (3) agentes de relleno tales como monohidrato de lactosa, lactosa anhidra, celulosa microcristalina y diversos almidones; y/o
 - (4) agentes lubricantes tales como agentes que actúan sobre la fluidez del polvo a comprimir, incluyendo dióxido de silicio coloidal, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, gel de sílice; y/o
 - (5) edulcorantes tales como cualquier edulcorante natural o artificial incluyendo sacarosa, xilitol, sacarina de sodio, ciclamato, aspartamo y acesulfame K; y/o
 - (6) agentes aromatizantes; y/o
 - (7) conservantes tales como sorbato de potasio, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico y sus sales, otros ésteres del ácido parahidroxibenzoico tales como butilparabeno, alcoholes tales como alcohol etílico o bencilico, productos químicos fenólicos tales como fenol o compuestos cuaternarios tales como cloruro de benzalconio; y/o
 - (8) tampones; y/o
 - (9) diluyentes tales como cargas inertes farmacéuticamente aceptables, tales como celulosa microcristalina, lactosa, fosfato de calcio dibásico, sacáridos, y/o mezclas de cualquiera de los anteriores; y/o
 - (10) agentes humectantes tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de maíz y almidones modificados, croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón glicolato sódico y mezclas de los mismos; y/o
 - (11) desintegrantes; y/o
 - (12) agentes efervescentes tales como parejas efervescentes tales como un ácido orgánico (por ejemplo, los ácidos cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico y algínico y anhídridos y sales de ácido), o un carbonato (por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato sódico de glicina, carbonato de L-lisina y carbonato de arginina) o bicarbonato (por ejemplo, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio); y/o
 - (13) otros excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

Los medicamentos de la divulgación adecuados para su uso en animales y en particular en seres humanos normalmente deben ser estériles y estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento. Los medicamentos de la divulgación que comprenden el material biológicamente activo pueden formularse como un sólido, un liposoma u otras estructuras ordenadas adecuadas para una alta concentración de fármaco adaptada para administración oral.

Las intensidades de dosificación reales del material biológicamente activo en el medicamento de la divulgación se pueden variar de acuerdo con la naturaleza del material biológicamente activo, así como el potencial de mayor eficacia debido a las ventajas de proporcionar y administrar el material biológicamente activo. Por lo tanto, tal como se usa en la presente memoria, "cantidad terapéuticamente eficaz" se referirá a una cantidad de material biológicamente activo requerida para efectuar una respuesta terapéutica en un sujeto. Las cantidades eficaces para tal uso dependerán de: el efecto terapéutico deseado; la potencia del material biológicamente activo; la duración deseada del tratamiento; la etapa y gravedad de la enfermedad que se está tratando; el peso y estado general de salud del paciente; y el juicio del médico que prescribe.

En otra opción, el material biológicamente activo puede combinarse en un medicamento con otro material biológicamente activo, o incluso el mismo material biológicamente activo. En esta última opción, se puede conseguir un medicamento que proporcione diferentes características de liberación – liberación temprana del material biológicamente activo, y liberación posterior de un material biológicamente activo de tamaño medio más grande.

Los medicamentos divulgados en el presente documento se pueden administrar oralmente a un sujeto. Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen obleas, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, películas y gránulos. Además, la incorporación de cualquiera de los excipientes normalmente empleados, tales como los enumerados anteriormente, y generalmente del 0,1 % al 95 % del agente biológicamente activo, y más preferentemente a una concentración del 0,1 % al 75 %, formará una administración oral no tóxica farmacéuticamente aceptable.

Aunque la forma de dosificación de disolución rápida divulgada en el presente documento puede administrarse por vía oral, la forma de dosificación oral divulgada en el presente documento también es adecuada para su uso con un nebulizador, ya sea de chorro o ultrasónico, y normalmente comprenderá la forma de dosificación suspendida en agua. La forma de dosificación divulgada en el presente documento también puede incluir un tampón y un azúcar simple (por ejemplo, para la estabilización de proteínas y la regulación de la presión osmótica). La formulación del nebulizador también puede contener un tensioactivo, para reducir o prevenir la agregación inducida por la superficie de los compuestos provocada por la atomización de la solución en la formación del aerosol.

Tal como se ha descrito anteriormente, el material biológicamente activo puede formularse en una forma de dosificación sólida (por ejemplo, para administración oral, dérmica o de supositorio). En este caso, puede haber poca o ninguna necesidad de añadir agentes estabilizadores puesto que la matriz de trituración puede actuar eficazmente como estabilizador de estado sólido.

Los usos terapéuticos de los medicamentos divulgados en el presente documento incluyen el alivio del dolor, antiinflamatorio, migraña, asma y otros trastornos que requieren que el agente activo sea administrado con una alta biodisponibilidad. Una de las principales áreas en las que se requiere biodisponibilidad rápida de un material biológicamente activo es en el alivio del dolor. Los analgésicos menores, tales como los inhibidores de la ciclooxigenasa (fármacos relacionados con la aspirina) u opioides pueden prepararse como medicamentos de acuerdo con la presente divulgación.

El tratamiento de una enfermedad cardiovascular también puede beneficiarse de los materiales biológicamente activos de acuerdo con la divulgación, tales como el tratamiento de la angina de pecho y, en particular, la molsidomina pueden beneficiarse de una biodisponibilidad mejorada. Otros usos terapéuticos de los medicamentos divulgados en el presente documento incluyen el tratamiento de la pérdida del cabello, la disfunción sexual o el tratamiento dérmico de la psoriasis.

También se divulgan en el presente documento, se proporciona un método para producir la forma de dosificación de disolución rápida de la presente divulgación, que comprende las etapas de combinar al menos un agente formador de matriz con un material biológicamente activo para formar una mezcla y a continuación liofilizar la mezcla para formar la forma de dosificación sólida. En una opción preferida, la mezcla se mide (en peso o volumen) en un molde de ampollas de plástico o de aluminio preformado (dosis individual). El molde de ampollas se coloca en un criodesecador durante 24 horas y la forma de dosificación sólida resultante (oblea) se sella entonces con papel de aluminio o de plástico para evitar la absorción de humedad.

En una opción de la presente invención, el método puede requerir que el pH de la mezcla se ajuste a un pH dentro del intervalo de entre 3,0 y 8,0, preferentemente entre 6,4 y 7,8. Si es necesario, el pH se puede ajustar usando un ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido fosfórico o ácido cítrico; o un compuesto básico tal como hidróxido sódico, dihidrogenofosfato sódico deshidratado, hidrogenofosfato sódico, hidrogenocarbonato sódico y carbonato sódico.

En otra opción, el método puede incluir la etapa de usar un disolvente, tal como agua. Si se utiliza agua como disolvente, es preferible eliminar por liofilización.

También se divulga en el presente documento, se proporciona un kit que comprende la forma de dosificación oral de disolución rápida en la que la forma de dosificación comprende: (i) al menos un material biológicamente activo, y (ii) al menos un agente formador de matriz, en el que la forma de dosificación se disuelve sustancialmente en la cavidad oral, e instrucciones para su uso.

La presente divulgación se describirá ahora con referencia a los siguientes Ejemplos no limitantes. La descripción de los Ejemplos no se limita en modo alguno a los párrafos anteriores de esta memoria descriptiva, si no que se proporciona para ejemplificar los métodos y composiciones de la divulgación.

Breve descripción de los dibujos

- 15 **FIGURA 1** Micrografías electrónicas de barrido de la superficie de obleas con los números de lote 071501 B y 071502B.
- FIGURA 2** Micrografías electrónicas de barrido de la superficie de obleas con los números de lote 0820A y 0820B.
- 20 **FIGURA 3** Micrografía electrónica de barrido de la superficie de obleas con el número de lote 0905MD.
FIGURA 4 Micrografías electrónicas de barrido de la sección transversal de obleas con los números de lote 071501 B y 071502B.
- 25 **FIGURA 5** Micrografías electrónicas de barrido de la sección transversal de obleas con los números de lote 0820A y 0820B.
- FIGURA 6** Micrografía electrónica de barrido de la sección transversal de obleas con el número de lote 0905MD.
- 30 **FIGURA 7** Espectro de difracción de rayos X en polvo de obleas con los números de lote 071501A y 071502B.
- FIGURA 8** Espectro de difracción de rayos X en polvo de obleas con los números de lote 0820A y 0820B.
- 35 **FIGURA 9** Espectro de difracción de rayos X en polvo de obleas con el número de lote 0905MD.
- FIGURA 10** [A] Cromatogramas típicos de HPLC de la muestra patrón de midazolam a 4,05 mg/ml (n = 3); [B] muestras de disolución en polvo de midazolam a 1 minuto y 5 minutos; [C] muestra de disolución en polvo de midazolam a los 10 minutos; [D] muestra de disolución en polvo de midazolam 15 minutos; y [E] muestra patrón de midazolam a 8,1 mg/ml.
- 40 **FIGURA 11** Cromatogramas típicos de HPLC de la oblea de disolución Muestra S1 a 45 segundos y 1 minuto.
- FIGURA 12** Cromatograma típico de HPLC de la oblea de disolución Muestra S1 a los 10 minutos.
- 45 **FIGURA 13** Cromatogramas típicos de HPLC de la oblea de disolución Muestra S2 a 5 y 10 minutos.
- FIGURA 14** Cromatogramas típicos de HPLC de la oblea de disolución Muestra S2 a 30 segundos y 2 minutos.
- 50 **FIGURA 15** Cromatogramas típicos de HPLC de la oblea de disolución Muestra S3 a 20 segundos y a 1 minuto.
- FIGURA 16** Cromatogramas típicos de HPLC de la muestra patrón de midazolam a 1,01 mg/ml.
- 55 **FIGURA 17** Cromatogramas típicos de HPLC de la muestra de disolución en polvo de Midazolam a 30 segundos.
- FIGURA 18** Cromatogramas típicos de HPLC de la oblea de disolución 1 a 1 minuto y 5 minutos.
- 60 **FIGURA 19** Cromatogramas típicos de HPLC de la oblea de disolución 1 a 5, 10 y 15 minutos.
FIGURA 20 Cromatogramas de HPLC típicos de la muestra de oblea del ensayo de carga de fármaco de la muestra n.º 1.
- 65 **FIGURA 21** Cromatogramas típicos de HPLC de la oblea de disolución 2 a 30 segundos.
- FIGURA 22** Cromatogramas típicos de HPLC de la oblea de disolución 2 a 1 minuto y 5 minutos.

- FIGURA 23** Cromatogramas típicos de HPLC de la oblea de disolución 2 a 10, 15 y 30 minutos.
- FIGURA 24** Cromatogramas de HPLC típicos de la muestra de oblea del ensayo de carga de fármaco n.º 2.
- 5 **FIGURA 25** Cromatogramas típicos de HPLC de la oblea de disolución 3 a 30 segundos.
- FIGURA 26** Cromatogramas típicos de HPLC de la oblea de disolución 3 a 1 minuto y 5 minutos.
- FIGURA 27** Cromatogramas típicos de HPLC de la oblea de disolución 3 a 10 y 15 minutos.
- 10 **FIGURA 28** Cromatogramas típicos de HPLC de la oblea de disolución 3 a 30, 45 y 60 minutos.
- FIGURA 29** Cromatogramas de HPLC típicos de la muestra de oblea del ensayo de carga de fármaco de la muestra n.º 3.
- 15 **FIGURA 30** Curva de calibración patrón de HPLC de midazolam (1 a 32,4 mg/ml).
- FIGURA 31** Concentración acumulada de midazolam liberado de la oblea y polvo de midazolam en solución tampón fosfato (pH 6,8) a 37 °C.
- 20 **FIGURA 32** Curva de calibración patrón de HPLC de fentanilo (0,5 a 10 mg/ml).
- FIGURA 33** Perfiles de disolución de la oblea de fentanilo en solución tampón de fosfato (pH 6,8) a 37 °C, (n = 4).
- 25 **FIGURA 34 A a E** Cromatogramas típicos de HPLC de las muestras de disolución 1 a 3 de obleas de fentanilo a tiempos de toma de muestra de 0,5, 1, 5, 10, 15 y 20 minutos.
- 30 **FIGURA 35 A a J** Cromatogramas de HPLC típicos de las muestras de disolución 4 a 6 de obleas de fentanilo a tiempos de toma de muestra de 1, 2, 3, 4, 5, 7 y 10 minutos.

Descripción detallada de la divulgación

General

- 35 "Cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se usa en el presente documento con respecto a métodos de tratamiento y en particular a dosificaciones de fármaco, significará la dosificación que proporciona la respuesta farmacológica específica para la cual se administra el fármaco en un número significativo de sujetos que necesitan dicho tratamiento. Se hace hincapié en que la "cantidad terapéuticamente eficaz" administrada a un sujeto particular
- 40 en un caso particular no siempre será eficaz en el tratamiento de las enfermedades descritas en el presente documento, a pesar de que dicha dosificación se considere una "cantidad terapéuticamente eficaz" por los expertos en la técnica. Debe entenderse además que las dosificaciones de fármaco son, en particular, medidas como dosis orales, o con referencia a los niveles de fármaco medidos en sangre.
- 45 El término "inhibir" se define para incluir su significado generalmente aceptado que incluye prohibir, prevenir, restringir y disminuir, detener o revertir la progresión o la gravedad, y dicha acción sobre un síntoma resultante. Como tal, la presente divulgación incluye tanto la administración terapéutica médica como la profiláctica, según sea apropiado. El término "material biológicamente activo" se define como un compuesto biológicamente activo o una sustancia que comprende un compuesto biológicamente activo. En esta definición, un compuesto se entiende
- 50 generalmente como una entidad química distinta en la que se puede usar una fórmula o fórmulas químicas para describir la sustancia. Sin embargo, dichos compuestos en general no serán identificados necesariamente en la bibliografía por un sistema de clasificación único tal como un número CAS. Algunos compuestos pueden tener una estructura química más compleja y tienen una estructura química mixta. Para dichos compuestos pueden tener solamente una fórmula empírica o identificarse cualitativamente. Un compuesto generalmente será un material puro, aunque se podría esperar que hasta el 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % de la sustancia pudiera ser otras impurezas y similares. Ejemplos de compuestos biológicamente activos son, pero no están
- 55 limitados a, fungicidas, pesticidas, herbicidas, tratamientos de semillas, cosmeceúticos, cosméticos, medicinas complementarias, productos naturales, vitaminas, nutrientes, neutraceuticos, activos farmacéuticos, biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos nucleicos, aditivos, alimentos e ingredientes alimentarios y análogos, homólogos y derivados de primer orden de los mismos. Una sustancia que contiene un compuesto biológico activo es cualquier sustancia que tiene como uno de sus componentes un compuesto biológicamente activo. Ejemplos de sustancias que contienen compuestos biológicamente activos son, pero no están limitados a,
- 60 formulaciones y productos farmacéuticos, formulaciones y productos cosméticos, formulaciones y productos industriales, formulaciones y productos agrícolas, alimentos, semillas, cacao y sólidos de cacao, café, hierbas, especias, otros materiales vegetales, minerales, productos de origen animal, conchas y otros materiales esqueléticos.
- 65

Cualquiera de los términos "material biológicamente activo", "activo", "material activo" tendrá el mismo significado que el material biológicamente activo.

5 Tal como se usa en la presente memoria, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares que son fisiológicamente compatibles. Preferentemente, el vehículo es adecuado para la administración oral.

10 *Descripción detallada de la divulgación*

10 Ejemplo 1

Se preparó una formulación de la presente invención de acuerdo con el método y los ingredientes que se exponen a continuación en la Tabla 1:

15 **Tabla 1:** Composiciones de formulación de forma de dosificación sólida de disolución rápida

Ingrediente	Cantidad (g)	% por peso
Carbonato de sodio BP/USP	10	0,075
Carboximetilcelulosa sódica BP/USP	20	0,149
Polietilenglicol 2000 BP/USP	50	0,374
Glicina BP/USP	100	0,747
Celulosa microcristalina BP/USP	200	1,495
Amilopectina BP/USP	500	3,737
Lactosa BP/USP	1000	7,474
Manitol BP/USP	1500	11,211
Agua purificada BP/USP	10000	74,738

20 Se añadieron carboximetilcelulosa sódica y amilopectina en una porción de agua purificada mezclando a fondo con un agitador. La mezcla se calentó a continuación a 50 °C durante diez minutos para permitir la disolución de los polímeros. Una vez que la solución se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron individualmente, bajo agitación, polietilenglicol 2000, glicina, carbonato sódico, celulosa microcristalina, lactosa y manitol para obtener una solución homogénea. La viscosidad de la solución se midió a 25 °C usando un viscosímetro Brookfield Digital (Brookfield Engineering Laboratories Inc, MA, EE.UU.).

25 La mezcla resultante se transfirió mediante pipeta y se pesó con precisión en envases de ampolla preformados, y después se transfirió a un congelador (-30 °C) durante aproximadamente 24 horas. Después de la congelación, la muestra se liofilizó (DYNAVAC, Australia) durante 24 horas. La muestra preparada se almacenó en un desecador sobre gel de sílice a temperatura ambiente.

30 Las siguientes formulaciones adicionales se prepararon por el método expuesto anteriormente. Esencialmente, las muestras 1 a 6 se basan en la formulación descrita anteriormente, con la adición de agentes aromatizantes y/o colorantes.

35 Muestra 1. La muestra 1 adicionalmente contenía un sabor.

Ingrediente	Cantidad (g)	% por peso
Carbonato de sodio	1	0,08
Carboximetilcelulosa sódica	2	0,15
Polietilenglicol 2000	5	0,37
Sabor de naranja	10	0,74
Glicina	10	0,74
Celulosa microcristalina	20	1,48
Amilopectina	50	3,71
Lactosa	100	7,42
Manitol	150	11,13
Agua purificada	1000	74,18

Muestra 2. Además contenía un sabor y un ajustador de pH (ácido cítrico).

Ingrediente	Cantidad (g)	% por peso
Carbonato de sodio	1	0,07
Carboximetilcelulosa sódica	2	0,15
Ácido cítrico	5	0,37
Polietilenglicol 2000	5	0,37

ES 2 712 989 T3

Sabor de menta	10	0,74
Glicina	10	0,74
Celulosa microcristalina	20	1,48
Amilopectina	50	3,70
Lactosa	100	7,39
Manitol	150	11,09
Agua purificada	1000	73,91

Muestra 3. Además contenía un sabor y un agente colorante

Ingrediente	Cantidad (g)	% por peso
Rojo FD & C	0,1	0,01
Carbonato de sodio	1	0,07
Carboximetilcelulosa sódica	2	0,15
Polietilenglicol 2000	5	0,37
Sabor de uva	9,9	0,74
Glicina	10	0,74
Celulosa microcristalina	20	1,48
Amilopectina	50	3,71
Lactosa	100	7,42
Manitol	150	11,13
Agua purificada	1000	74,18

5 Muestra 4. Además contenía un sabor, un agente colorante y un potenciador de la absorción.

Ingrediente	Cantidad (g)	% por peso
Azul FD & C	0,1	0,01
Carbonato de sodio	1	0,07
Carboximetilcelulosa sódica	2	0,15
β -Ciclodextrina	5	0,37
Polietilenglicol 2000	5	0,37
Sabor de uva	9,9	0,73
Glicina	10	0,74
Celulosa microcristalina	20	1,48
Amilopectina	50	3,71
Lactosa	100	7,42
Manitol	145	10,76
Agua desionizada	1000	74,19

Muestra 5. Además contenía un agente colorante y un edulcorante

Ingrediente	Cantidad (g)	% por peso
Rojo FD & C	0,1	0,01
Carbonato de sodio	1	0,07
Carboximetilcelulosa sódica	2	0,15
Aspartamo	5	0,37
Polietilenglicol 2000	5	0,37
Sabor de cereza	9,9	0,73
Glicina	10	0,74
Celulosa microcristalina	20	1,48
Amilopectina	50	3,71
Lactosa	100	7,42
Manitol	145	10,76
Agua desionizada	1000	74,19

10

Muestra 6. Además contenía un agente colorante y un ajustador de pH

Ingrediente	Cantidad (g)	% por peso
FD & C rojo	0,1	0,01
Carbonato de sodio	1	0,07
Carboximetilcelulosa sódica	2	0,15
Hidrogenocarbonato de sodio	5	0,37
Polietilenglicol 2000	5	0,37

Sabor de frambuesa	9,9	0,73
Glicina	10	0,74
Celulosa microcristalina	20	1,48
Amilopectina	50	3,71
Lactosa	100	7,42
Manitol	145	10,76
Agua desionizada	1000	74,19

A continuación se prepararon varios lotes de forma de dosificación sólida de disolución rápida basados en la formulación mostrada en la Tabla 1 y se prepararon como se muestra en el Ejemplo 1 anterior. El número de lote y los ingredientes se enumeran en la Tabla 2.

5

Tabla 2: Composiciones de las formulaciones utilizadas para investigación

	Lote 071501B	Lote 071502B	Lote 0820A	Lote 0820B	Lote 0905MD	Lote 1003FEN
Ingrediente	Cantidad (g)	Cantidad (g)	Cantidad (g)	Cantidad (g)	Cantidad (g)	Cantidad (g)
Amilopectina	1,0	1,0	1,0	0,00	1,0	0,5
Manitol	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	1,5
Lactosa	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	1,0
Glicina	0,2	0,2	0,5	0,3	0,2	0,1
PEG 2000	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,05
Carboximetil celulosa de sodio	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,02
Carbonato de sodio	0	0,02	0	0	0,02	0,01
Almidón	1,0	0	0	0	0	0
Avicel	0,2	0,2	0,00	0,2	0,2	0,1
Ingrediente farmacéutico activo	0	0	0	0	0,255 de midazolam (base)	0,004 Citrato de fentanilo (2,5 mg de base de fentanilo)
Agua purificada	40	40	40	40	40	20

Observaciones generales

- 10 Se repitió el proceso del Ejemplo 1, excepto por que se empleó polietilenglicol 1000 en lugar de polietilenglicol 2000, para dar de este modo una forma de dosificación de disolución rápida. El solicitante encontró que no había diferencia significativa entre el uso de polietilenglicol 1000 o polietilenglicol 2000 (resultados no mostrados). El solicitante encontró que la adición de almidón daba como resultado una oblea dura y era menos adecuada para la forma de dosificación sólida de disolución rápida de la presente invención.

15

Uniformidad de Peso

- La uniformidad del peso de la forma de dosificación de disolución rápida (oblea) se sometió a ensayo de acuerdo con la prueba de la British Pharmacopoeia (BP) 2009. Es decir, se pesaron individualmente 20 obleas de cada una de las formulaciones enumeradas en la Tabla 2 anterior, y se calculó el peso medio y el patrón relativo. Todas las obleas preparadas de diferentes formulaciones estaban dentro de la variación de peso aceptada de entre el 0,25 y el 2 %.

20

Dureza

25

- También se sometió a ensayo la dureza de las formulaciones de dosificación enumeradas en la Tabla 2. La resistencia mecánica del comprimido se denomina "dureza". La dureza de la oblea se determinó usando un analizador de dureza de Erweka (Alemania). Los valores de dureza de diferentes formulaciones oscilaron entre 0,5 y 4,0 kg. Se observó que la dureza de la formulación aumentaba cuando se añadía Avicel a la formulación (resultados no mostrados).

30

Friabilidad

- Se midió la resistencia de las formas de dosificación sólidas de disolución rápida (obleas), es decir, su capacidad para reducirse de una sustancia sólida en trozos más pequeños. El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el método BP 2009 (es decir, la friabilidad de comprimidos sin recubrir), utilizando el analizador de friabilidad de Erweka (Alemania). Una muestra de 20 obleas se pesó con precisión y se colocó en el aparato. Se utilizó un tiempo de rotación de cuatro minutos a 25 rpm. Se retiraron las obleas y se volvieron a pesar y se calculó el porcentaje de

35

pérdida de peso. Se encontró que la pérdida de peso de 20 obleas oscilaba entre el 8 y el 20 %. Aunque esta pérdida de peso no cumple con la norma BP 2009 de aproximadamente un 1 % de pérdida de peso para comprimidos compactados, no existe dicho patrón para las obleas en la monografía de la BP o la USP.

5 Análisis de humedad

El contenido de humedad de las obleas se analizó después de la liofilización usando el 870 Karl Fisher Titrino Plus (Metrohm Ag, Alemania). Los resultados muestran que el contenido de humedad residual varió del 1 % al 5 % para diferentes formulaciones.

10

Análisis por microscopía electrónica de barrido

La morfología superficial y las secciones transversales de las formulaciones de obleas seleccionadas se observaron usando un microscopio electrónico de barrido (SEM) (Zeiss, EVO40 XVP, Oxford Instrument, UK). La muestra de la sección transversal se preparó cortando una porción delgada de la oblea usando un bisturí. Las muestras se recubrieron con carbono antes del examen. La tensión de aceleración era de 10 kV.

15

Las imágenes de SEM representadas en las Figuras 1 a 6 ilustran la naturaleza altamente porosa de las obleas tanto en la superficie como en la estructura interna. Claramente, hubo diferencias morfológicas entre las diferentes formulaciones. Estas diferencias indican que los excipientes utilizados influyen en la microestructura de la oblea. Además, la microestructura puede dar una explicación sobre las diferentes durezas, friabilidad, tiempo de desintegración e incluso los perfiles de disolución de la oblea preparada a partir de diferentes formulaciones.

20

Difracción de rayos X en polvo (XRD)

25

Los experimentos de difracción de rayos X se realizaron usando un Bruker D8 Advance (Alemania) con el detector LynEye. La radiación utilizada fue $\text{CuK}\alpha$ filtrado con níquel, que se generó usando una tensión de aceleración de 40 kV y una corriente de cátodo de 40 mA. Las muestras se escanearon sobre un intervalo 2 theta de 7,5 a 70 grados y un tiempo de recuento a 1 segundo por 0,02 grados.

30

El estado físico de los materiales en la oblea era evidente en los espectros de difracción de rayos X. Los espectros para tres formulaciones diferentes según se prepararon de acuerdo con la Tabla 2 se muestran en las Figuras 7 a 9. Se observó que todos los patrones de polvo de la oblea preparada están dominados por picos de dispersión intensos situados aproximadamente a 2- theta de 9,58°, 19,68° y 20,05°, lo que indica una naturaleza cristalina. Este hallazgo también fue apoyado por los datos generados a partir de la SEM (ver Figuras 1-6). De hecho, los excipientes usados en las formulaciones, tales como glicina, lactosa, manitol y celulosa microcristalina son de naturaleza cristalina. Se observó que había un mínimo cambio del estado físico en la dispersión sólida.

35

Análisis de desintegración y disolución

40

Los ensayos de desintegración y disolución se llevaron a cabo utilizando el aparato I (BP 2009, aparato de cesta). Se utilizó el aparato de disolución de Erweka (Hesenstamm, Alemania) para ambos ensayos. La temperatura del medio se mantuvo a $37 \pm 0,5$ °C.

45

Para el ensayo de desintegración, se colocó una oblea en la cesta cilíndrica y se humedeció en la cara inferior por contacto con agua destilada en el recipiente cilíndrico. Se observó el tiempo de disolución total de cada oblea y se calculó un valor medio.

Para el ensayo de disolución:

50

(i) se utilizó una oblea (Lote 0905MD) que contenía midazolam como fármaco modelo para determinar el mecanismo de liberación de fármaco del sistema siguiendo los métodos de cesta de la BP y de pala de la USP (ver Figura 17). El medio de disolución fue 500 ml de solución de tampón de fosfato (el valor de pH se cerró al fluido de saliva a 6,8), con una velocidad de rotación de la pala a 75 rpm. A un intervalo dado (por ejemplo, 0,5, 1, 2, 3, 5 10 15, 20 y 30 min), se tomaron muestras de 2 ml de solución y se reemplazaron con un volumen igual de medio fresco para mantener un volumen total constante. Las muestras se filtraron a través de un filtro Millipore de 0,2 μm . El fármaco liberado se midió por HPLC.

55

El sistema de HPLC consistía en una bomba Waters 1525, una columna Waters Symmetry C18 (5 μm , 150 x 4,6 mm) y un detector Waters UV 484. La fase móvil era acetonitrilo: tampón de acetato de amonio 10 mM (40: 60, v/v, pH 4,10) y el caudal era de 1,2 ml/min a temperatura ambiente. Los picos se registraron a 220 nm, y el límite de cuantificación fue de aproximadamente 1 ng/ml. La curva de calibración para las concentraciones 1-32,4 $\mu\text{g/ml}$ (calibración de seis puntos) fue lineal [$y = 870714x + 52057$ ($r = 0,9998$), y representa el área del pico del midazolam y x la concentración de las muestras].

60

En la Figura 30 se muestra una curva de calibración patrón de HPLC para midazolam. Los resultados, como se muestra en la Figura 31, demuestran que los tiempos medios de desintegración fueron menores de 15 segundos; y los estudios de disolución también indicaron una velocidad de liberación rápida de midazolam, casi el 75 % de

65

midazolam se había disuelto en un minuto. El polvo de midazolam crudo era considerablemente más lento. Esto puede indicar el cambio de la forma cristalina de midazolam en la oblea, que también fue evidente en la radiografía. El espectro de rayos X apuntaba a una amorfización del midazolam durante el proceso de liofilización. Los resultados del análisis de HPLC en varias muestras de la formulación según se preparó de acuerdo con la Tabla 1 se muestran en las Figuras 11 a 29. Las figuras 10A a 10E ilustran la HPLC de la muestra patrón de midazolam y las muestras de disolución en polvo de midazolam. Las figuras 11 a 16 son cromatogramas de HPLC de muestras de oblea de disolución 1 a 3 (S1, S2 y S3, método de cesta de la BP). Brevemente, las muestras 1, 2 y 3 se prepararon de acuerdo con la Tabla 1 y son muestras triplicadas de la misma formulación. La Figura 17 ilustra el cromatograma de HPLC del lote 0905MD, que contiene midazolam como fármaco modelo.

Las figuras 18 a 29 reflejan los cromatogramas de HPLC de otras tres muestras de oblea de disolución (métodos de pala de la USP). Como se ha descrito anteriormente, se midió la velocidad de disolución de la oblea que contenía el medicamento de ensayo midazolam. Se tomaron muestras a los 0,5 minutos, 1 minuto, 5 minutos, 10 minutos y 15 minutos. Los resultados de las obleas 1 a 3 (Lote 0905MD) se muestran en estos límites de tiempo en las Figuras 18 a 29. También se llevó a cabo una prueba de carga de fármaco para otras tres obleas (Lote 0905MD).

Se demostró que las obleas de la divulgación eran capaces de disolverse completamente en aproximadamente 15 segundos y no dejaban ningún resto.

(ii) se usó una oblea (Lote 1003FEN) que contenía fentanilo como fármaco modelo para determinar el mecanismo de liberación del fármaco del sistema siguiendo el método de la cesta de la BP. Las velocidades de disolución de la oblea se determinaron en un volumen pequeño (10 ml de solución tampón de fosfato, pH 6,8) con una velocidad de rotación de la cesta a 50 rpm. En un intervalo dado (por ejemplo, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 15 min), se tomaron muestras de 0,5 ml de solución y se reemplazaron con un volumen igual de medio fresco. El fármaco liberado se midió por HPLC.

La fase móvil era metanol: ácido fosfórico al 0,4 % (50: 50, v/v, pH 2,3) y el caudal era de 1,2 ml/min a temperatura ambiente. La longitud de onda de control fue de 210 nm. La curva de calibración para las concentraciones de 0,5-10 µg/ml (calibración de ocho puntos) fue lineal [$y = 316668x + 4675,7$, ($r = 0,9999$), y representa el área del pico del fentanilo y x la concentración de las muestras]. La curva patrón de ensayo se muestra en la Figura 32.

La oblea de fentanilo preparada (lote 1003FEN) mostró una variación de peso de $\pm 2,55$ %, y el porcentaje medio de fentanilo de la oblea fue del 91,32 % (patrón de la BP para límites de contenido de uniformidad del 85 al 115 %). Los tiempos medios de desintegración fueron inferiores a 15 segundos; y los estudios de disolución también indicaron una velocidad de liberación rápida de fentanilo. Casi el 90 % del fentanilo se había disuelto en un minuto. Los perfiles de disolución se presentan en la Figura 33.

Los cromatogramas de HPLC de seis muestras de disolución de obleas de fentanilo se recogieron y se muestran en las Figuras 34A a E (muestras 1 a 3) y las Figuras 35A a J. (muestras 4 a 6). Se llevó a cabo la toma de muestras de cada oblea de ensayo a un tiempo de 0,5, 1, 5, 10, 15 y 20 minutos para las muestras de disolución 1 a 3, y a 1, 2, 3, 4, 5, 7 y 10 minutos para las muestras de disolución 1 a 3 y a 1, 2, 3, 4, 5, 7 y 10 minutos para las muestras de disolución 4 a 6.

La forma de dosificación de disolución rápida es una dispersión sólida de fármaco en una matriz porosa. Después de la administración, esta forma de dosificación se desintegra rápidamente en la cavidad oral y permite que el fármaco de disolución rápida sea absorbido por difusión directamente en la circulación sistémica y se evita el efecto de primer paso. Esta divulgación tiene el potencial de proporcionar una vía de administración alternativa de fármaco y da como resultado tasas de efectos secundarios más bajas.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación de oblea porosa liofilizada de desintegración y disolución rápidas, adecuada para la liberación de un material biológicamente activo en la cavidad oral, en donde dicha forma de dosificación comprende:
- 5 a) midazolam, citrato de sildenafil o fentanilo a una concentración del 0,02 al 95 % en peso en seco de la forma de dosificación; y
b) un agente formador de matriz que comprende amilopectina en una concentración del 2 % al 17 % en peso en seco de la forma de dosificación;
- 10 en donde dicha forma de dosificación se disuelve sustancialmente en la cavidad oral.
2. La forma de dosificación sólida disgregante y de disolución rápida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un segundo agente formador de matriz, en donde el segundo agente formador de matriz es celulosa microcristalina.
- 15 3. La forma de dosificación sólida de desintegración y disolución rápidas de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la celulosa microcristalina está presente en una cantidad del 1 al 10 % en peso en seco de la composición de la forma de dosificación.
- 20 4. La forma de dosificación sólida de desintegración y disolución rápidas de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un segundo agente formador de matriz, en donde el segundo agente formador de matriz es glicina, opcionalmente en donde la glicina está presente en una cantidad del 0,5 al 5 % en peso en seco de la composición de la forma de dosificación.
- 25 5. La forma de dosificación sólida de desintegración y disolución rápidas de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un segundo agente formador de matriz, en donde el segundo agente formador de matriz es manitol, opcionalmente en la que el manitol está presente en una cantidad del 5 al 80 % en peso en seco de la composición de la forma de dosificación.
- 30 6. La forma de dosificación sólida de desintegración y disolución rápidas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos un lubricante.
- 35 7. La forma de dosificación sólida de desintegración y disolución rápidas de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el al menos un lubricante comprende polietilenglicol (PEG) 2000, opcionalmente en la que el PEG 2000 está presente en una cantidad del 0,05 al 5 % en peso en seco de la composición de la forma de dosificación.
- 40 8. La forma de dosificación sólida de desintegración y disolución rápidas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos un reactivo tamponante.
9. La forma de dosificación sólida de desintegración y disolución rápida de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el al menos un reactivo tamponante comprende carbonato sódico, opcionalmente en la que el carbonato sódico está presente en una cantidad del 0,01 al 10 % en peso en seco de la composición de la forma de dosificación.
- 45 10. La forma de dosificación sólida de desintegración y disolución rápidas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos un potenciador de la absorción.
- 50 11. La forma de dosificación sólida de desintegración y disolución rápidas de acuerdo con la reivindicación 10, en la que al menos un potenciador de absorción comprende β -ciclodextrina, opcionalmente en donde la β -ciclodextrina está presente en una cantidad del 0,01 al 10 % en peso en seco de la composición de la forma de dosificación.
- 55 12. La forma de dosificación sólida de desintegración y disolución rápidas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además
- 60 a) al menos un agente floculante;
b) al menos un surfactante;
c) al menos un aditivo; y/o
d) al menos un agente colorante.
13. La forma de dosificación sólida de desintegración y disolución rápidas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos un agente aromatizante.
- 65 14. Un método para producir una forma de dosificación de oblea porosa sólida de desintegración y disolución rápidas adecuada para la liberación de un material biológicamente activo en la cavidad oral, que comprende las

etapas de:

- 5 i) combinar un agente formador de matriz que comprende amilopectina en una concentración del 2 % al 17 % en peso en seco de la forma de dosificación con midazolam, citrato de sildenafil o fentanilo en una concentración del 0,02 al 95 % en peso en seco de la forma de dosificación para formar una mezcla homogénea; y
ii) liofilizar la mezcla para formar la forma de dosificación sólida

en donde dicha forma de dosificación se disuelve sustancialmente en la cavidad oral.

- 10 15. Un kit que comprende (a) una forma de dosificación de oblea liofilizada porosa sólida de desintegración y disolución rápidas adecuada para la liberación de un material biológicamente activo en la cavidad oral, en donde la forma de dosificación comprende:

- 15 i) midazolam, citrato de sildenafil o fentanilo en una concentración del 0,02 al 95 % en peso en seco de la forma de dosificación, y
ii) un agente formador de matriz que comprende amilopectina en una concentración del 2 % al 17 % en peso en seco de la forma de dosificación;

- 20 en donde dicha forma de dosificación se disuelve sustancialmente en la cavidad oral, y (b) instrucciones para su utilización.

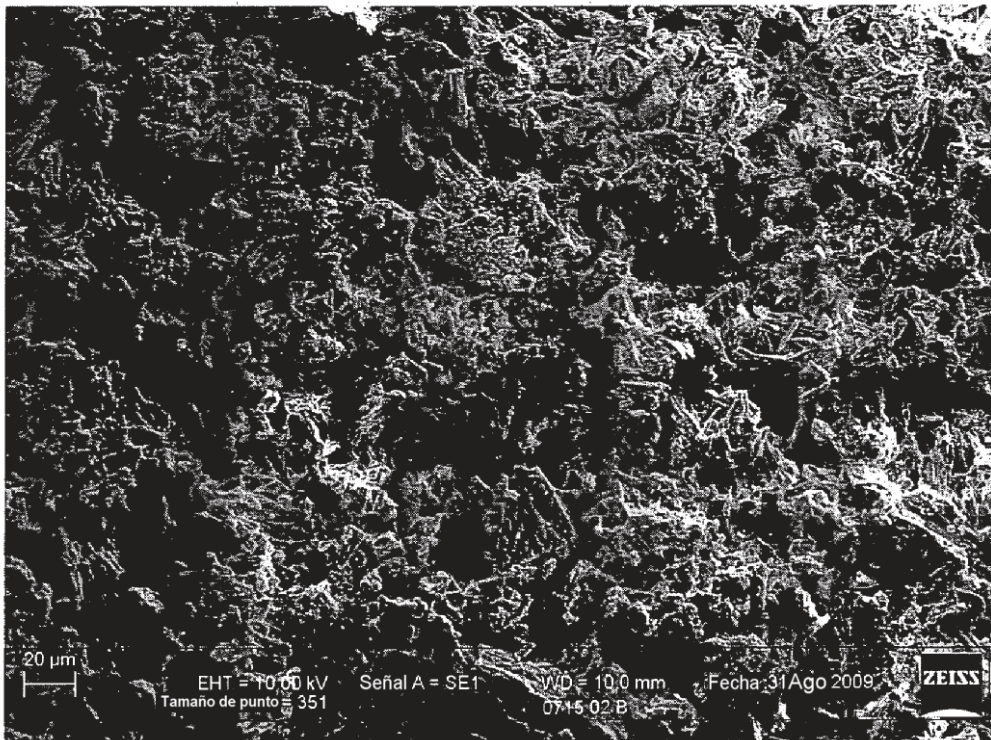
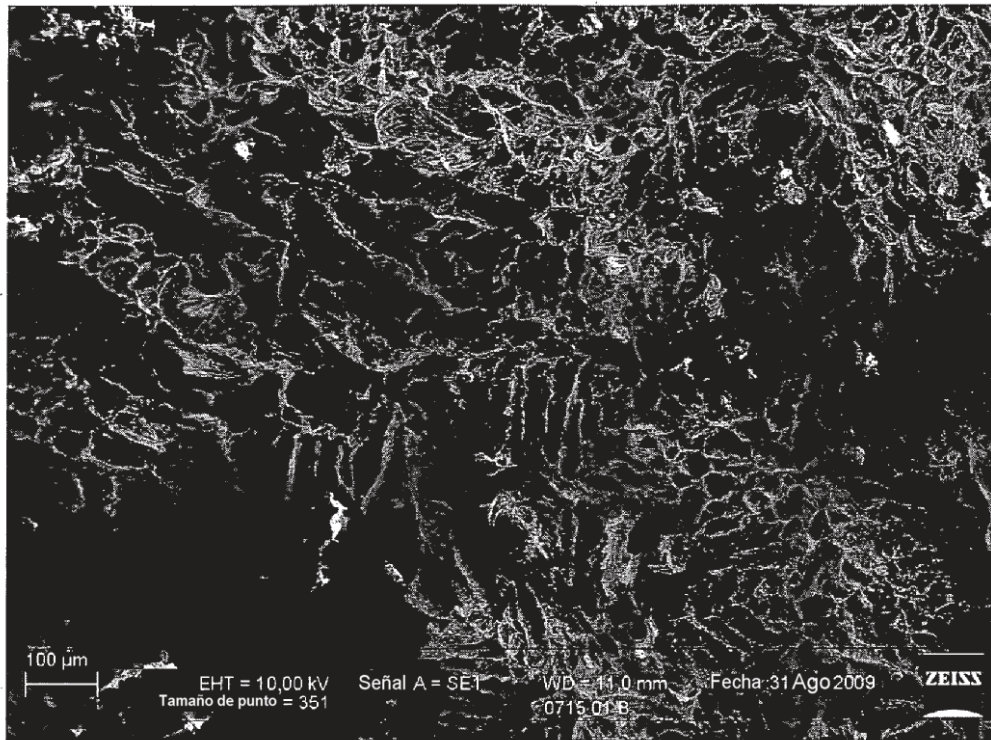


FIGURA 1

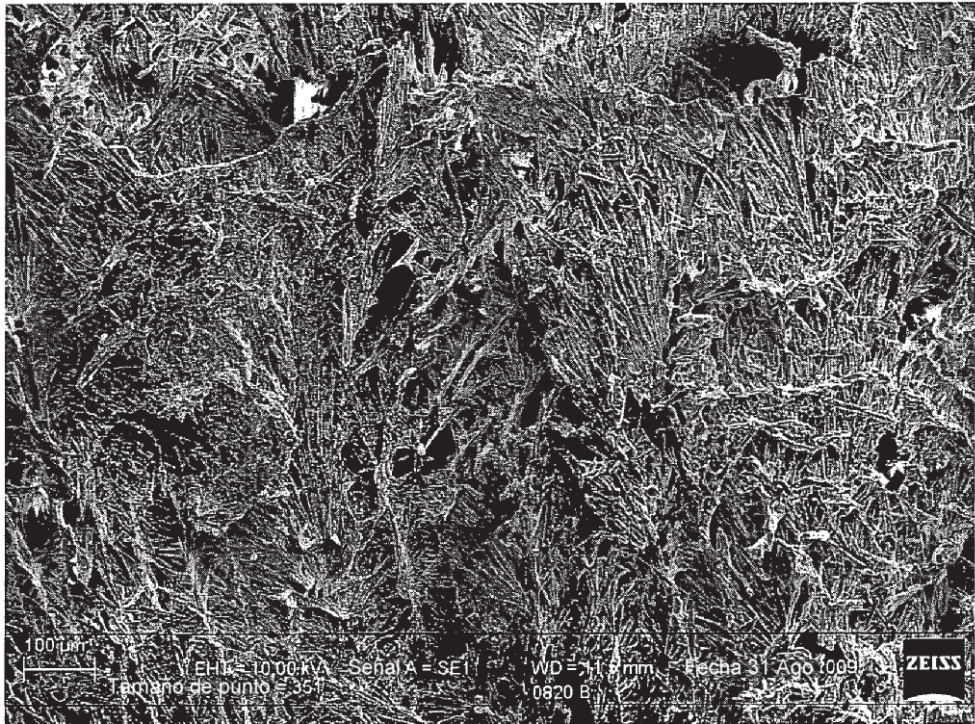
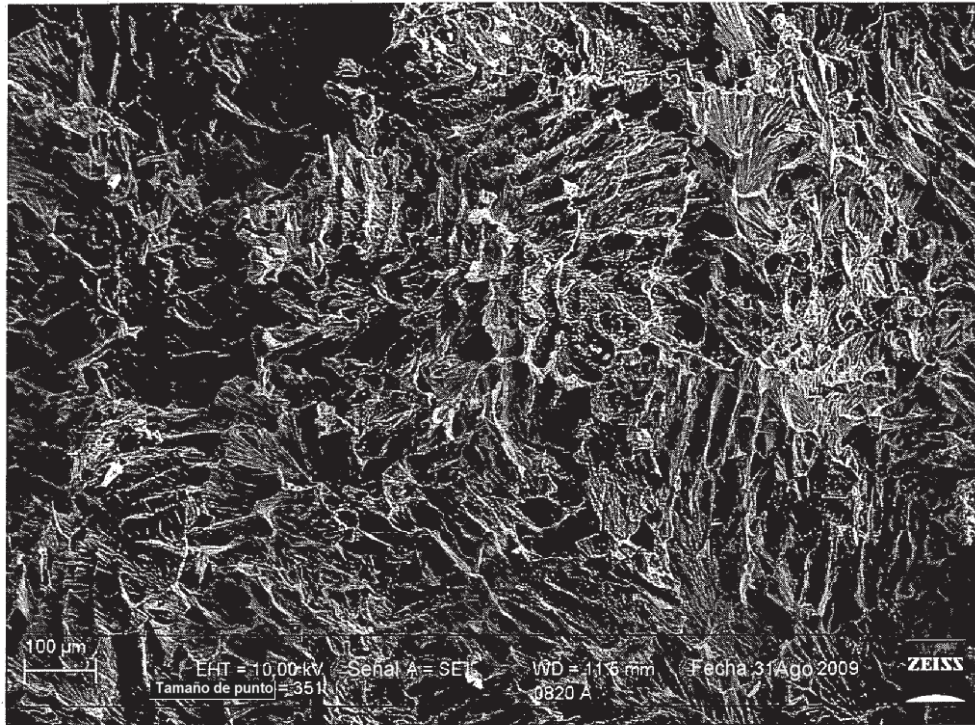


FIGURA 2

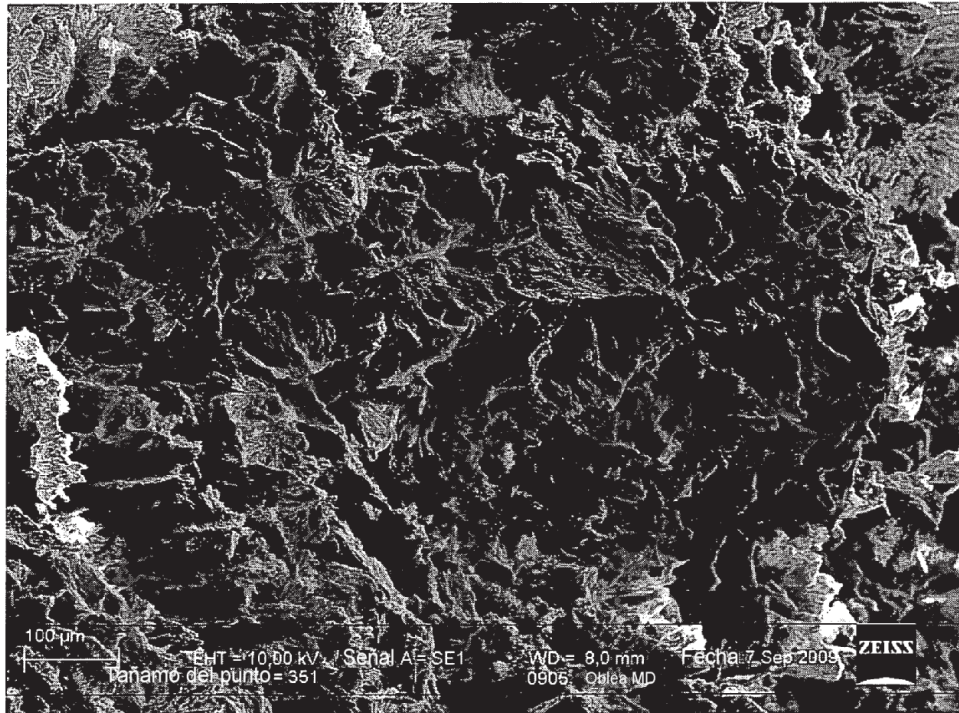


FIGURA 3

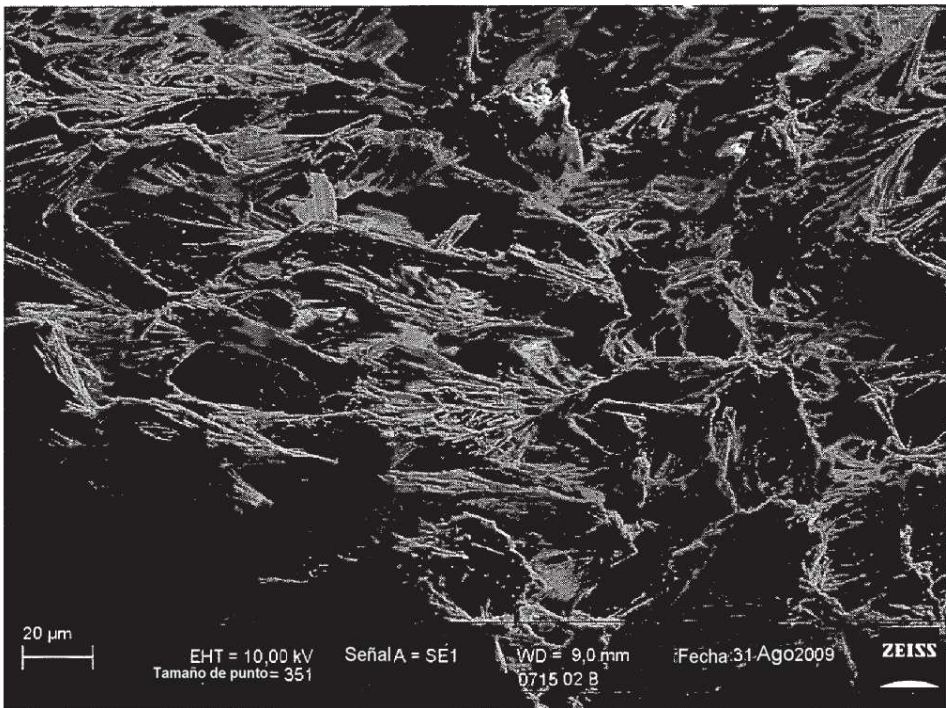
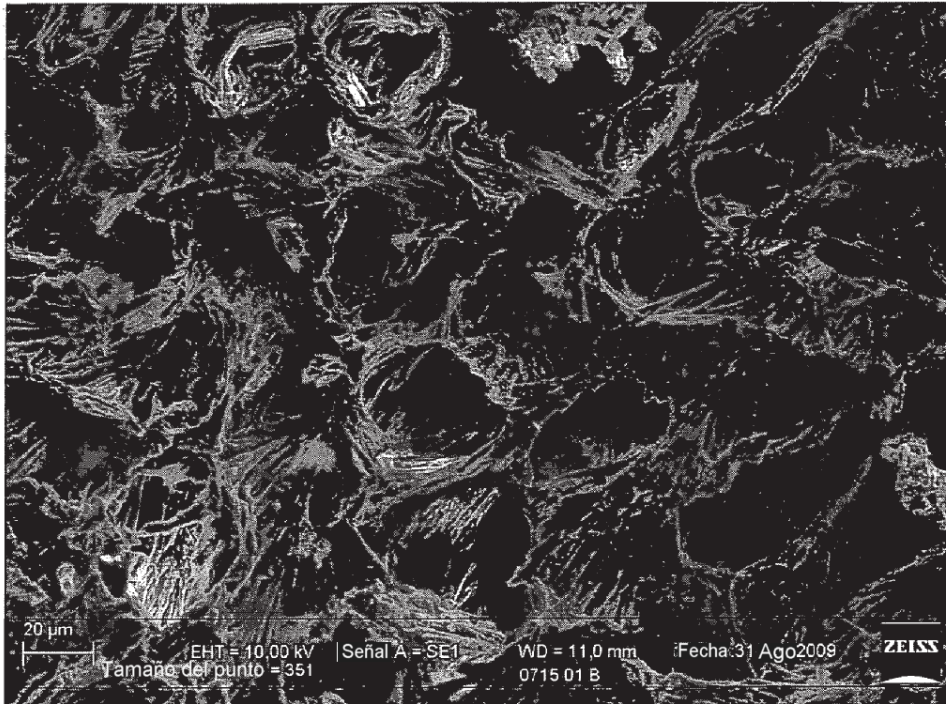


FIGURA 4

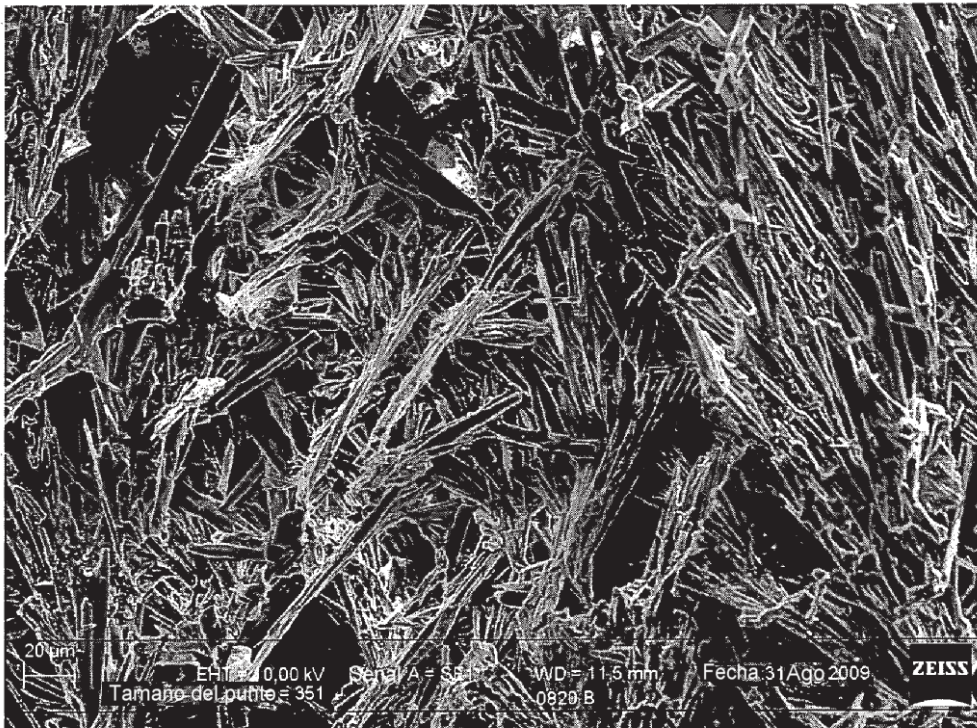
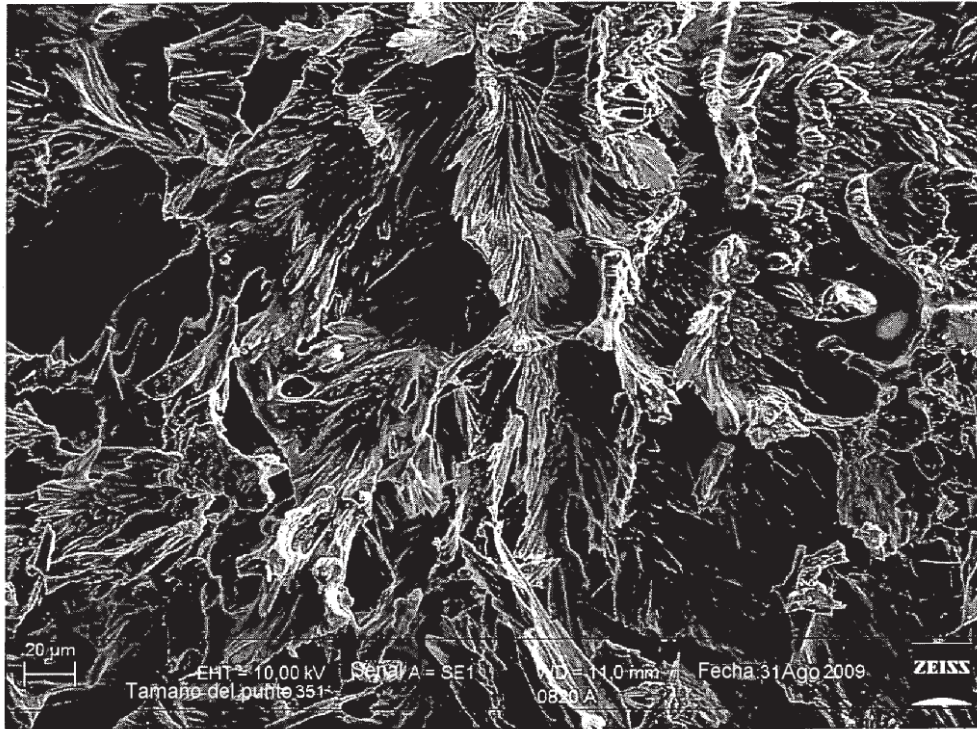


FIGURA 5

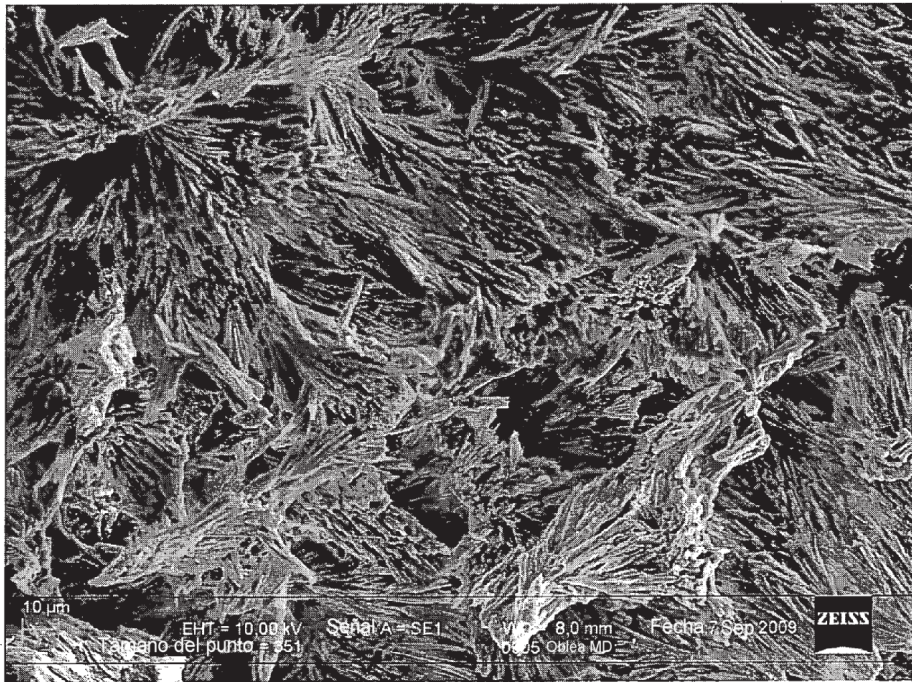


FIGURA 6

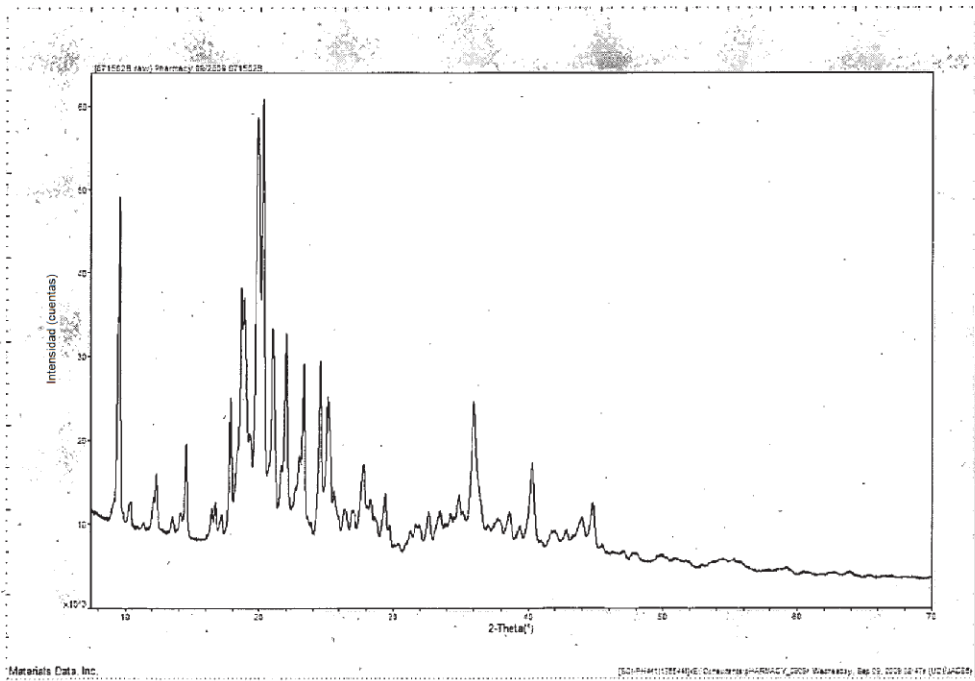
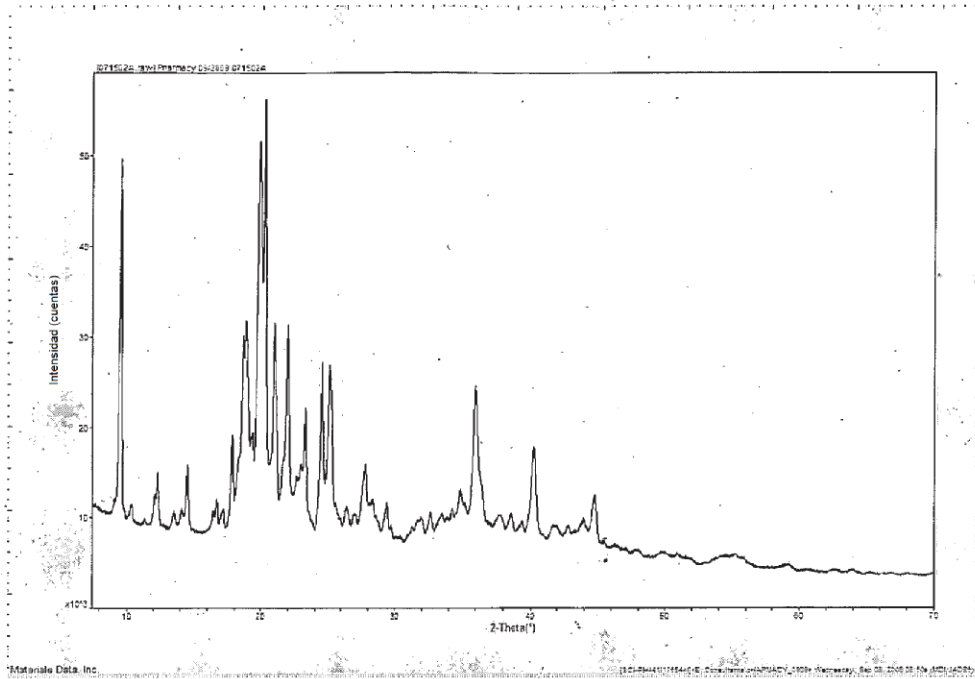


FIGURA 7

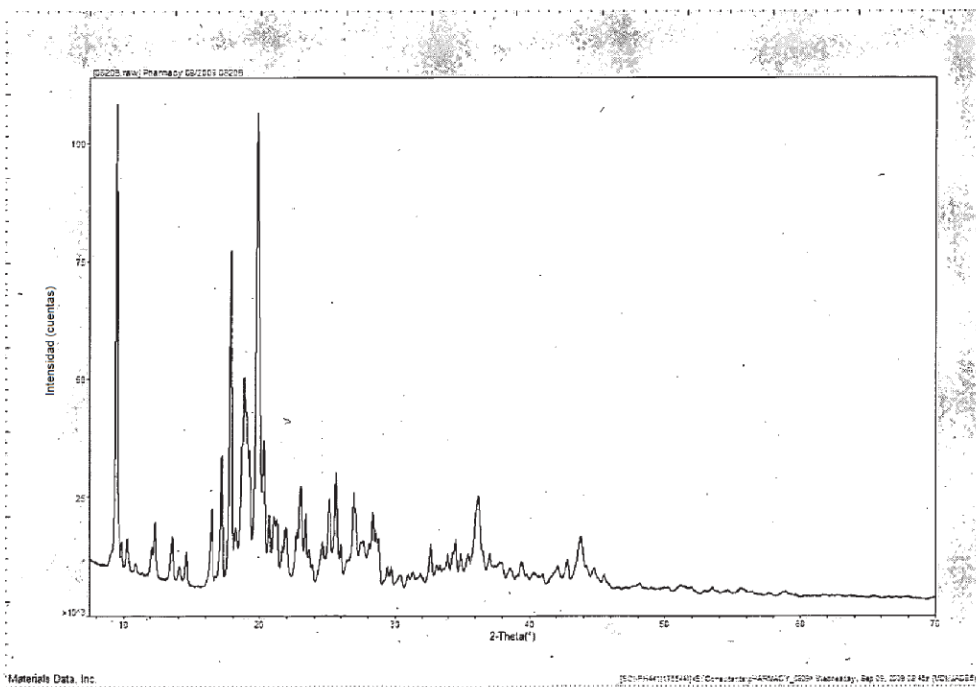
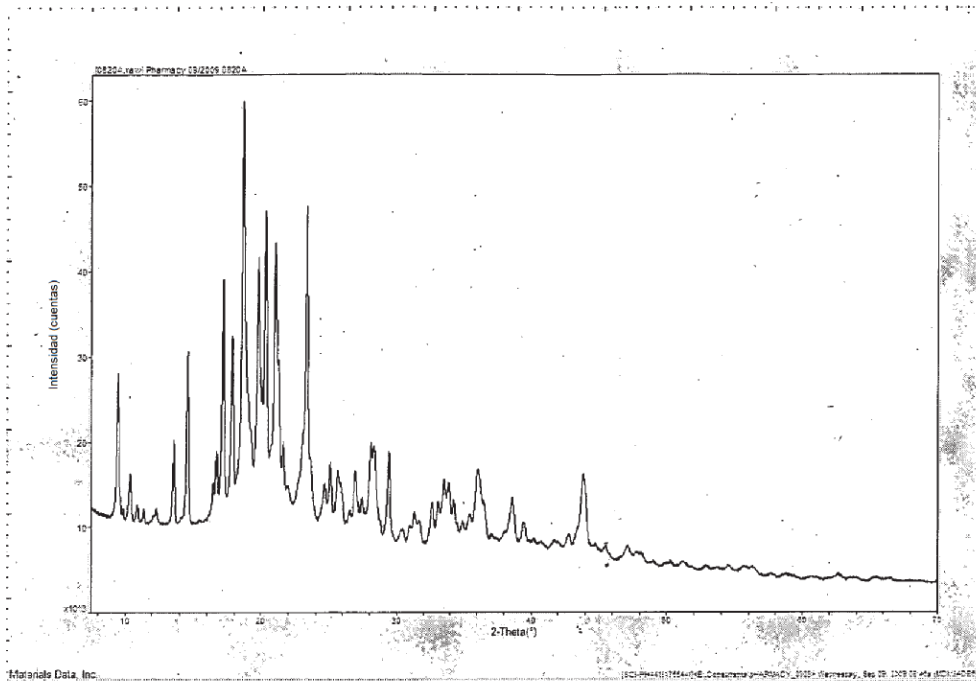


FIGURA 8

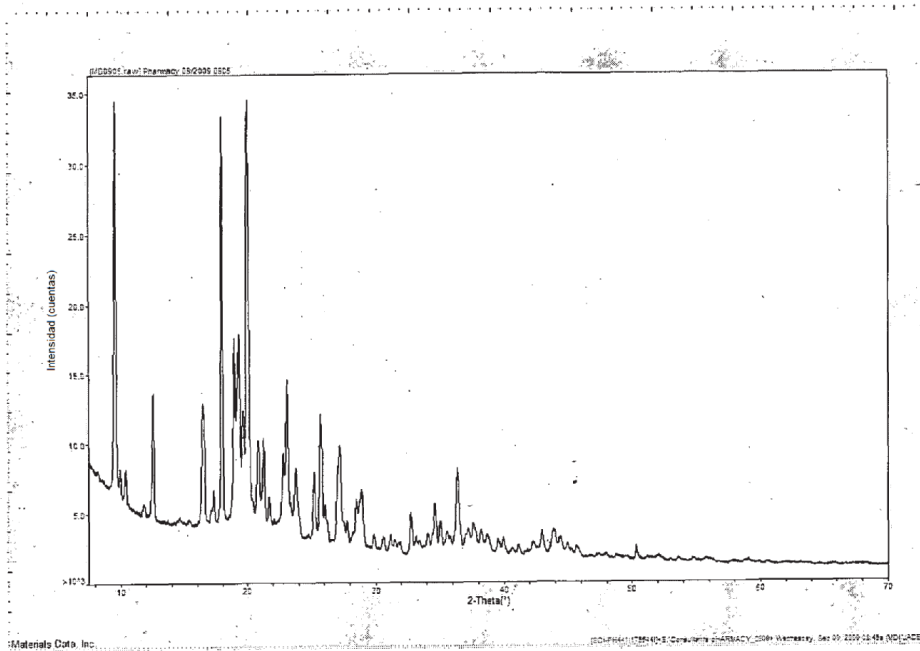


FIGURA 9

* EXPERIMENTO N.º 757 ENE 5, 1981 02:25:18
 INICIO



EXPERIMENTO N.º 757 ENE 5, 1981 02:25:18

% DE ÁREA				
RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,033	205740	VP	1,120	5,97717
1,521	200222	VP	1,100	5,83300
2,527	3496954	PS	1,122	99,70984

ÁREA TOTAL = 3994400
 FACTOR DE MUL = 1,0000E+00

EXPERIMENTO N.º 758 ENE 5, 1981 02:29:29
 INICIO

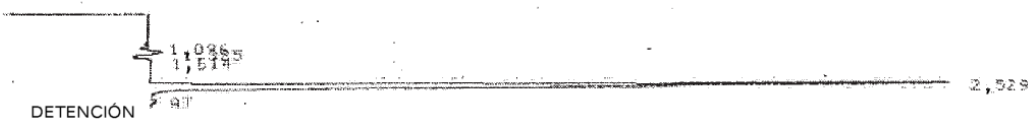


EXPERIMENTO N.º 758 ENE 5, 1981 02:29:29

% DE ÁREA				
RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,323	184822	PP	1,171	4,02505
1,521	202955	PV	1,259	4,49006
2,534	4123976	VB	1,120	91,41530

ÁREA TOTAL = 4311254
 FACTOR DE MUL = 1,0000E+00

EXPERIMENTO N.º 759 ENE 5, 1981 02:33:44
 INICIO



EXPERIMENTO N.º 759 ENE 5, 1981 02:33:44

% DE ÁREA				
RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,025	191485	VP	1,170	5,19712
2,529	3492978	PS	1,120	94,80289

ÁREA TOTAL = 3604464

FIGURA 10 A

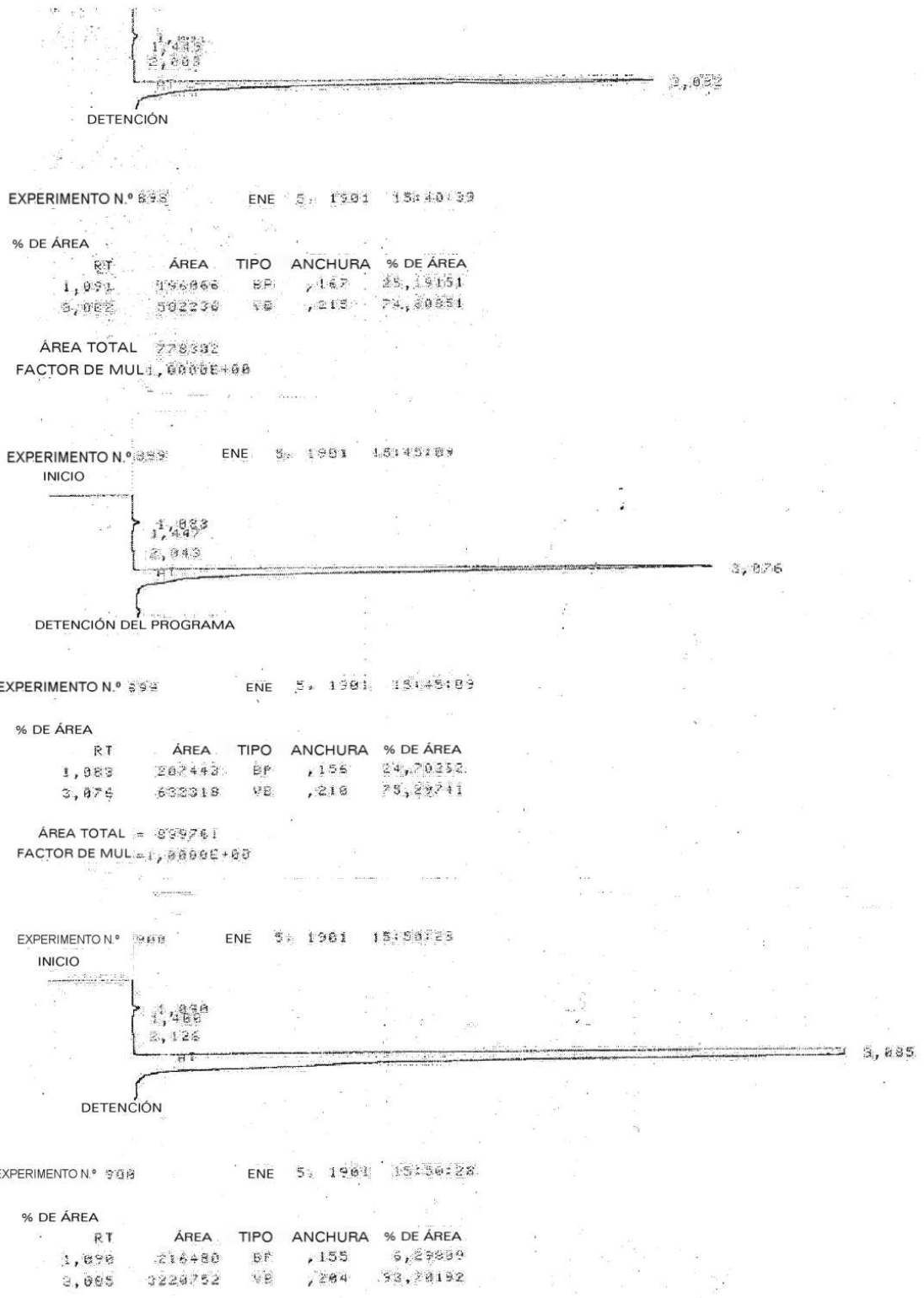


FIGURA 10 B

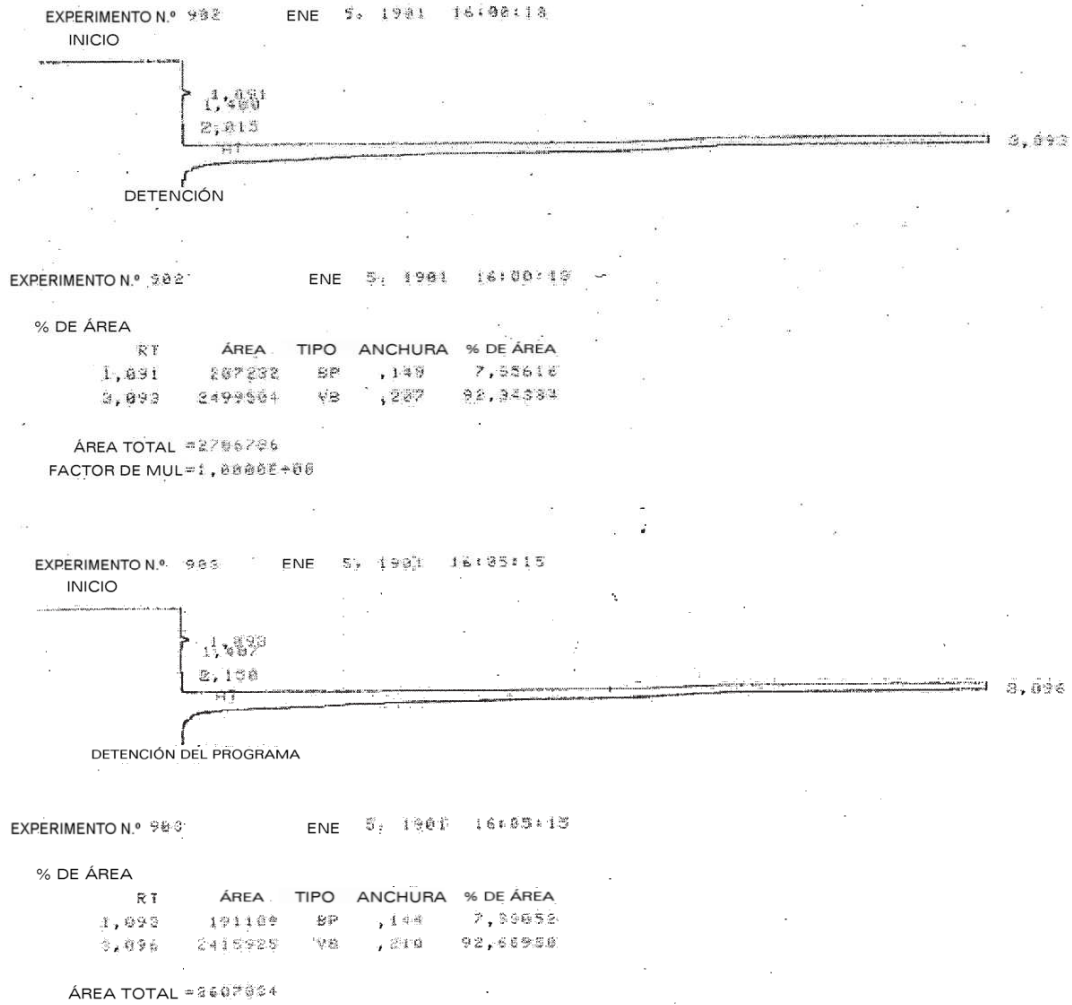
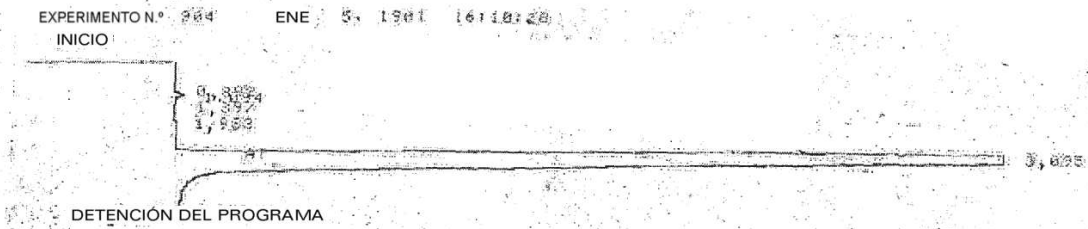


FIGURA 10 C

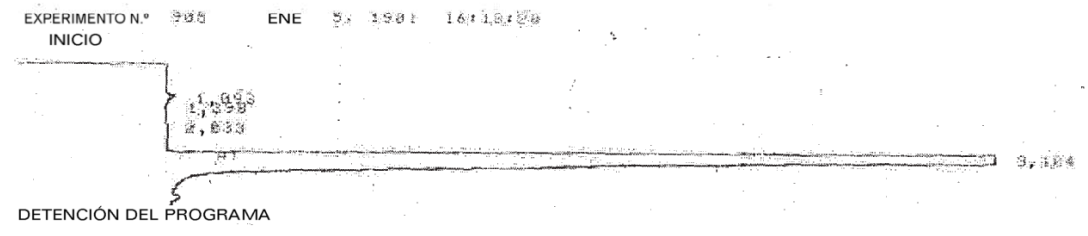


EXPERIMENTO N° 984 ENE 5, 1981 16:18:28

% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,334	198018	VP	,133	2,51881
3,833	7182852	PE	,200	97,38339

ÁREA TOTAL #7276576
 FACTOR DE MUL=1,0000E+00



EXPERIMENTO 985 ENE 5, 1981 16:18:28

% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,893	274849	FP	,133	4,37935
3,184	5891843	PE	,200	95,62064

ÁREA TOTAL #6276474
 FACTOR DE MUL=1,0000E+00

FIGURA 10 D

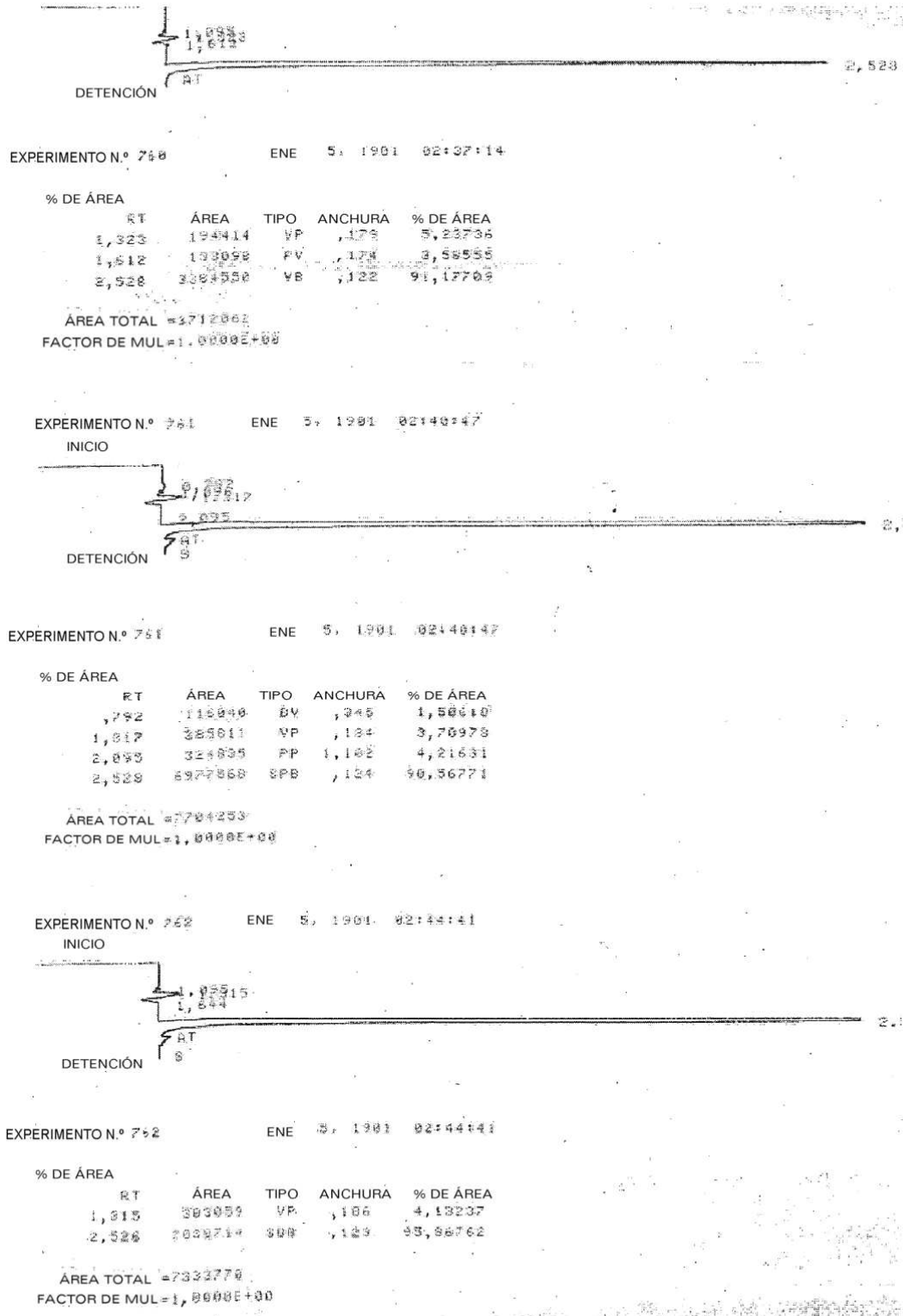


FIGURA 10 E

ES 2 712 989 T3

EXPERIMENTO N.º 788 ENE 5, 1981 08:09:51

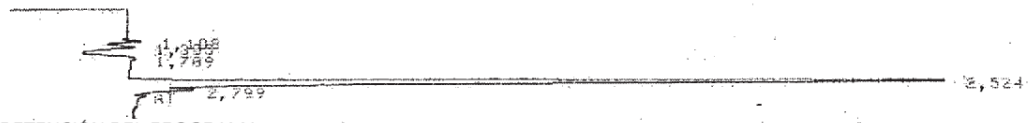
% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,388	103415	VP	,134	8,31268
1,730	196354	PV	,217	6,28988
2,526	2598058	VV	,121	82,96888
2,808	231969	VB	,160	7,40865

AREA TOTAL = 3121789
 FACTOR DE MUL = 1,0000E+00

EXPERIMENTO N.º 789 ENE 5, 1981 08:13:55

INICIO



EXPERIMENTO N.º 789 ENE 5, 1981 08:13:55

% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,730	196119	PV	,212	5,42182
2,524	2511174	VV	,126	84,83855
2,799	259175	VB	,178	8,75452

AREA TOTAL = 2988478
 FACTOR DE MUL = 1,0000E+00

EXPERIMENTO N.º 790 ENE 5, 1981 08:21:13

INICIO



FIGURA 11

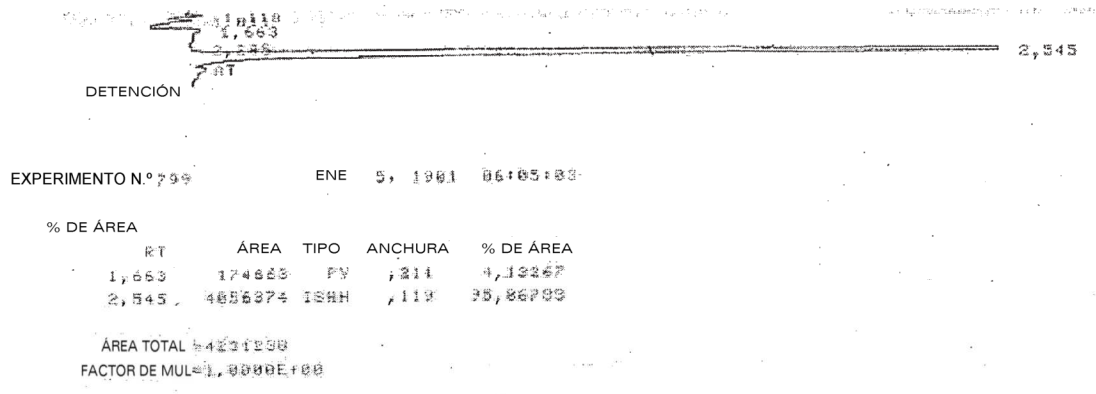


FIGURA 12

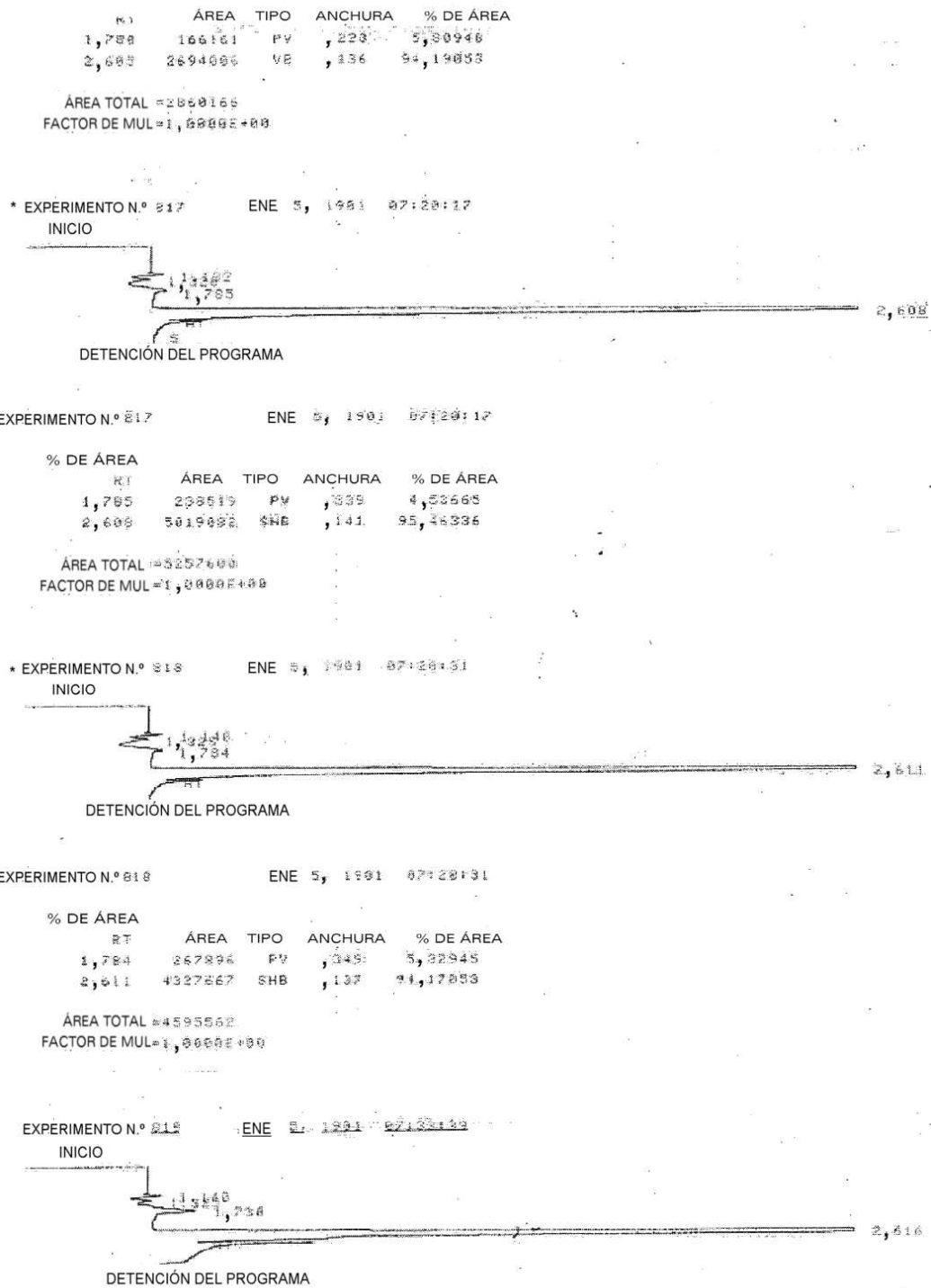
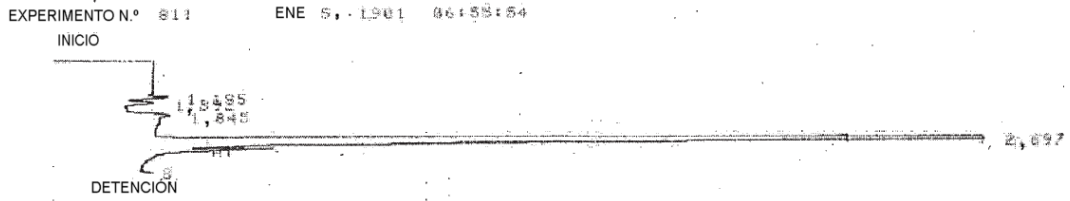


FIGURA 13



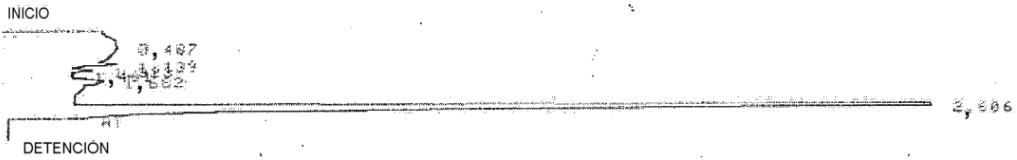
EXPERIMENTO N.º 811 ENE 5, 1981 06:55:54

% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,845	142605	PV	,287	3,92194
2,697	4499581	SHB	,134	96,92806

ÁREA TOTAL =4642186
FACTOR DE MUL =1,0000E+00

EXPERIMENTO N.º 812 ENE 5, 1981 06:59:57



EXPERIMENTO N.º 812 ENE 5, 1981 06:55:57

% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
,487	955598	BY	,888	7,31882
1,582	166165	PV	,263	3,41996
2,586	4836718	13PF	,198	89,26122

ÁREA TOTAL =6658662
FACTOR DE MUL =1,0000E+00

EXPERIMENTO N.º 813 ENE 5, 1981 07:04:11

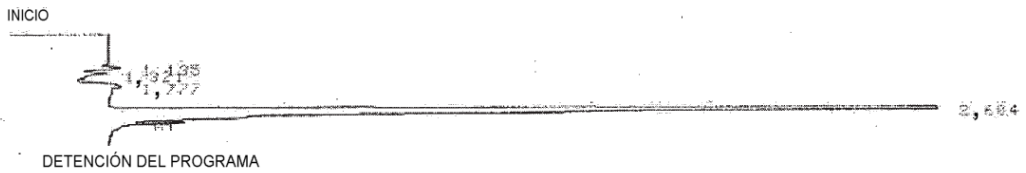
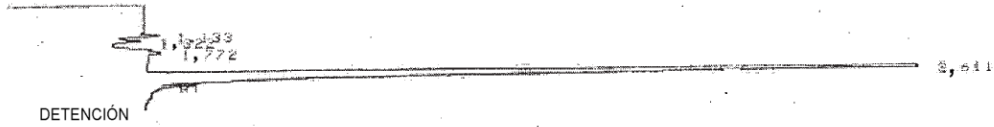


FIGURA 14

1,770 808725 PV 0,362 2,72870
 2,510 5088323 SHB 0,147 24,27123

ÁREA TOTAL=5089950
 FACTOR DE MUL=1,0000E+00

EXPERIMENTO N.º 829 ENE 5, 1991 08:25:12
 INICIO



EXPERIMENTO N.º 829 ENE 5, 1991 08:25:12

% DE ÁREA				
RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,772	211352	PV	,249	2,24499
2,511	5088248	SHB	,152	94,75501

ÁREA TOTAL=5089597
 FACTOR DE MUL=1,0000E+00

* EXPERIMENTO N.º 830 ENE 5, 1991 08:29:15
 INICIO



EXPERIMENTO N.º 830 ENE 5, 1991 08:29:15

% DE ÁREA				
RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
2,555	3580618	SHB	,149	100,00000

ÁREA TOTAL=3580618
 FACTOR DE MUL=1,0000E+00

* EXPERIMENTO N.º 831 ENE 5, 1991 08:33:25
 INICIO

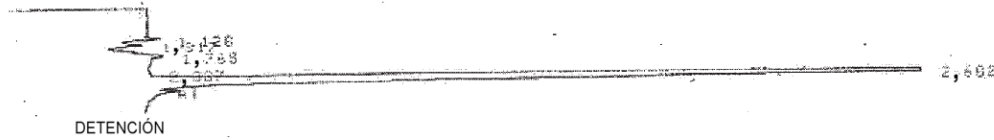


FIGURA 15

* EXPERIMENTO N.º 779 ENE 5, 1981 04:33:29

INICIO



EXPERIMENTO N.º 779 ENE 5, 1981 04:33:29

% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,513	114478	PB	,105	11,25641
2,488	889058	PB	,114	88,74359

ÁREA TOTAL = 993536

FACTOR DE MUL = 1,00000E+00

* EXPERIMENTO N.º 780 ENE 5, 1981 04:37:08

INICIO



EXPERIMENTO N.º 780 ENE 5, 1981 04:37:08

% DE ÁREA

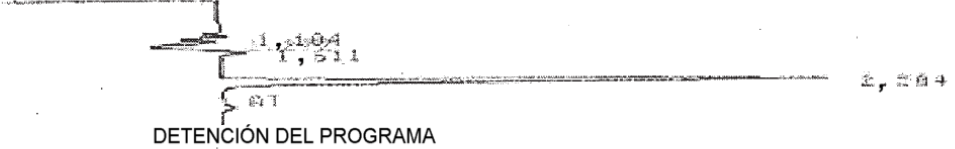
RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,511	144888	PB	,100	14,42404
2,500	887648	PB	,114	85,57517

ÁREA TOTAL = 1032536

FACTOR DE MUL = 1,00000E+00

781 ENE 5, 1981 04:41:10

INICIO

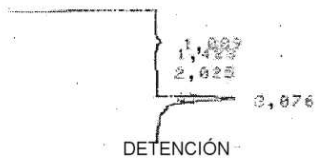


EXPERIMENTO N.º 781

ENE 5, 1981 04:41:10

FIGURA 16

*EXPERIMENTO N.º 895 ENE 5, 1981 15:26:08
INICIO



EXPERIMENTO N.º 895 ENE 5, 1981 15:26:08

% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,089	235850	BP	,203	59,87448
3,076	154748	VV	,360	41,12552

ÁREA TOTAL= 400598
FACTOR DE MUL=1,0000E+00

*EXPERIMENTO N.º 896 ENE 5, 1981 15:31:07
INICIO



EXPERIMENTO N.º 896 ENE 5, 1981 15:31:07

% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,086	202022	BP	,162	45,49061
2,041	111282	VV	,676	23,05809
3,079	130792	VV	,387	33,45130

ÁREA TOTAL= 444096
FACTOR DE MUL=1,0000E+00

*EXPERIMENTO N.º 897 ENE 5, 1981 15:35:25
INICIO

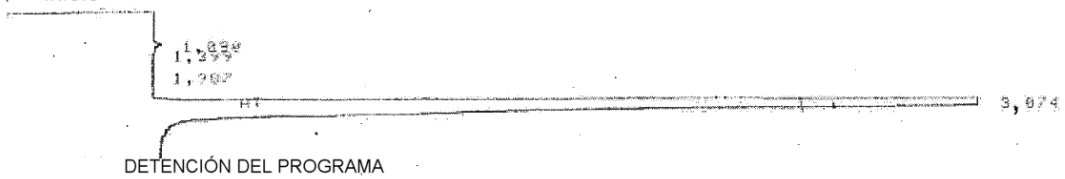


FIGURA 17



DETENCIÓN DEL PROGRAMA

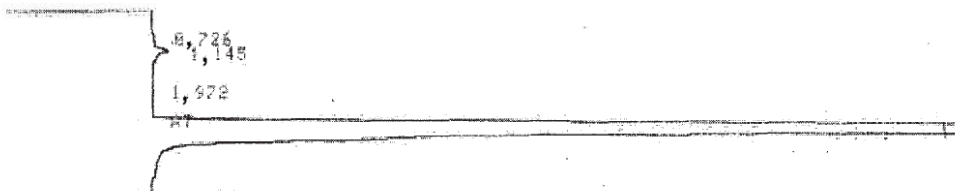
EXPERIMENTO N.º 919 ENE 5, 1991 17:56:01

% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,142	470948	VP	,210	14,14412
3,168	2858690	PE	,201	85,85587

ÁREA TOTAL = 3329638
 FACTOR DE MUL = 1,0000E+00

*EXPERIMENTO N.º 920 ENE 5, 1991 18:01:14
 INICIO



DETENCIÓN DEL PROGRAMA

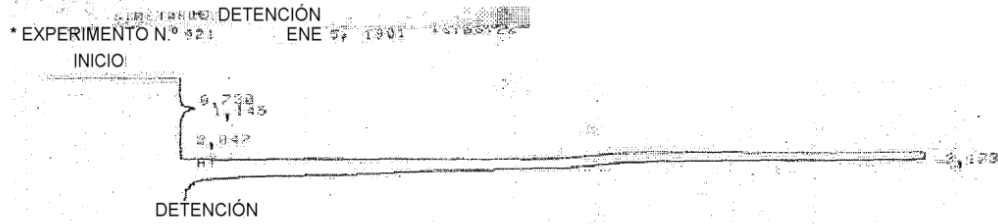
EXPERIMENTO N.º 920 ENE 5, 1991 18:01:14

% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,145	510617	VP	,202	13,85912
3,172	3063584	PE	,200	86,14088

ÁREA TOTAL = 3574201
 FACTOR DE MUL = 1,0000E+00

FIGURA 18



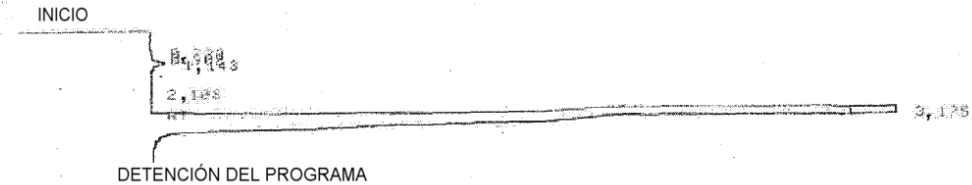
EXPERIMENTO N.º 921 ENE 5, 1901 10:00:22

% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,145	499798	VP	,284	10,47914
3,173	3707899	PS	,281	89,52086

ÁREA TOTAL = 3707899
 FACTOR DE MUL. = 1,00000E+00

* EXPERIMENTO N.º 922 ENE 5, 1901 10:13:00



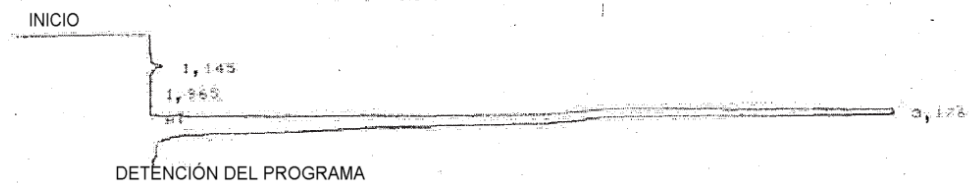
EXPERIMENTO N.º 922 ENE 5, 1901 10:13:00

% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,145	500000	VP	,188	10,56422
3,173	3196917	PS	,281	89,43578

ÁREA TOTAL = 3696917
 FACTOR DE MUL. = 1,00000E+00

EXPERIMENTO N.º 923 ENE 5, 1901 10:18:19

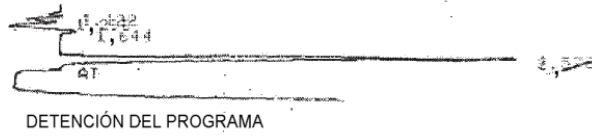


EXPERIMENTO N.º 923 ENE 5, 1901 10:18:19

% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,145	503100	VP	,229	10,20339
3,173	2901125	PS	,292	89,79661

FIGURA 19



DETENCIÓN DEL PROGRAMA

EXPERIMENTO N.º 849 ENE 5, 1991 10:19:33

% DE ÁREA

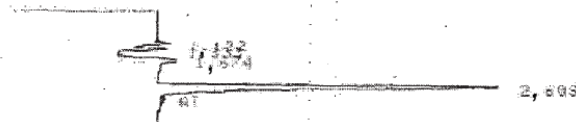
RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,844	247434	PV	,219	10,10421
2,578	1119297	VB	,131	81,89578

ÁREA TOTAL = 1366731

FACTOR DE MUL. = 1,0000E+00

* EXPERIMENTO N.º 850 ENE 5, 1991 10:24:53

INICIO



DETENCIÓN DEL PROGRAMA

EXPERIMENTO N.º 850 ENE 5, 1991 10:24:53

% DE ÁREA

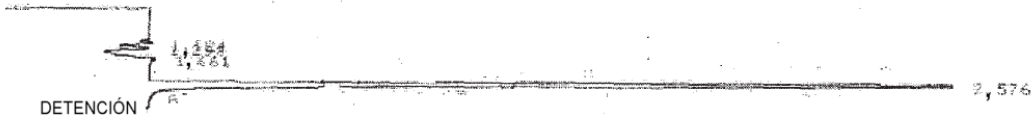
RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,974	221032	PV	,220	17,29664
2,608	1056858	VB	,164	82,70336

ÁREA TOTAL = 1277890

FACTOR DE MUL. = 1,0000E+00

* EXPERIMENTO N.º 851 ENE 5, 1991 10:29:36

INICIO



DETENCIÓN

EXPERIMENTO N.º 851 ENE 5, 1991 10:29:36

% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,844	2577765	PV	,122	100,00000

ÁREA TOTAL = 2577765

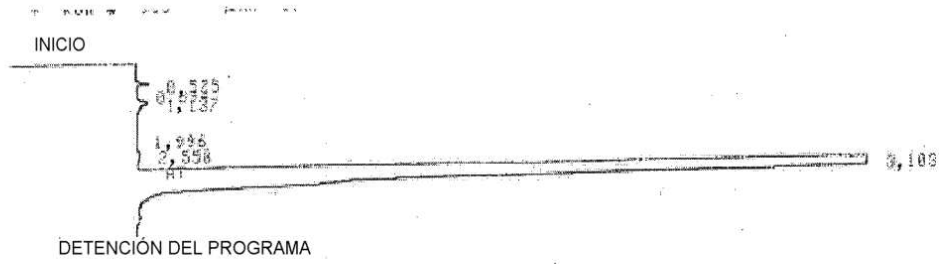
FACTOR DE MUL. = 1,0000E+00

* EXPERIMENTO N.º 852 ENE 5, 1991 10:33:14

INICIO



FIGURA 20



EXPERIMENTO N.º 933 ENE 5, 1981 19:31:39

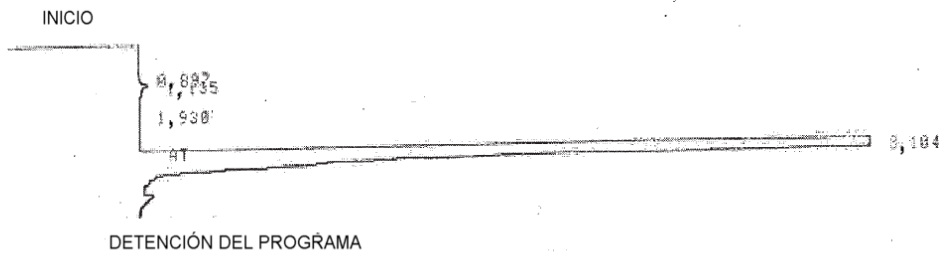
% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,996	202876	SP	,098	5,38286
2,958	110730	FP	,206	2,56279
1,107	442204	VV	,207	10,38273
2,358	207194	VV	,220	4,74541
3,103	3321573	VB	,197	76,97622

ÁREA TOTAL =4022075

FACTOR DE MUL. =1,0000E+00

* EXPERIMENTO N.º 934 ENE 5, 1981 19:38:53



EXPERIMENTO N.º 934 ENE 5, 1981 19:38:53

% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,135	312164	VP	,139	9,69837
3,104	2409222	VB	,197	90,30163

ÁREA TOTAL =3221386

FACTOR DE MUL. =1,0000E+00

FIGURA 21

ES 2 712 989 T3

EXPERIMENTO N.º 935 ENE 5, 1981 19:43:35

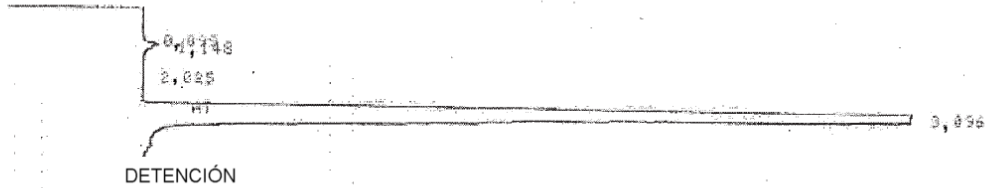
% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,146	391487	VP	,178	7,24865
3,194	5007341	VB	,197	92,75133

ÁREA TOTAL =5408828

FACTOR DE MUL =1,0000E+00

* EXPERIMENTO N.º 936 ENE 5, 1981 19:49:17
INICIO



EXPERIMENTO N.º 936 ENE 5, 1981 19:49:17

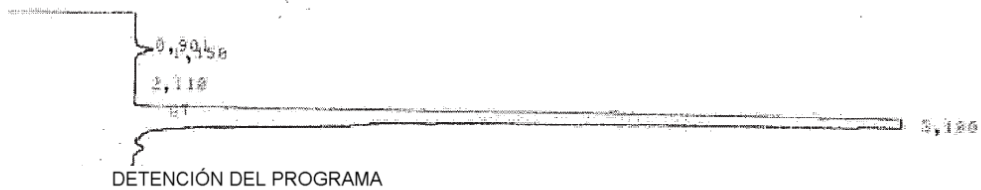
% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,149	522526	VP	,188	6,28793
3,076	5752171	VB	,195	91,71216

ÁREA TOTAL =6004698

FACTOR DE MUL =1,0000E+00

* EXPERIMENTO N.º 937 ENE 5, 1981 19:54:20
INICIO



EXPERIMENTO N.º 937 ENE 5, 1981 19:54:20

% DE ÁREA

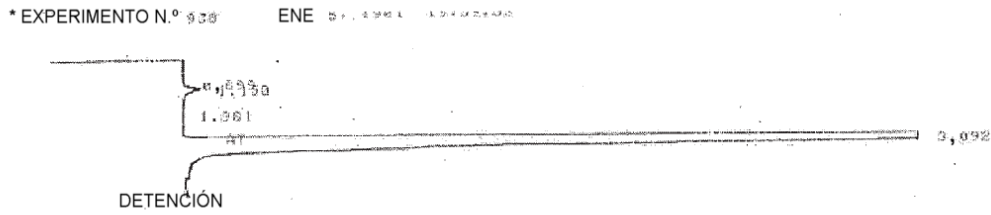
RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,158	600238	VP	,198	13,59019
3,188	3816466	VB	,200	86,40982

ÁREA TOTAL =4416627

FACTOR DE MUL =1,0000E+00

FIGURA 22

ES 2 712 989 T3

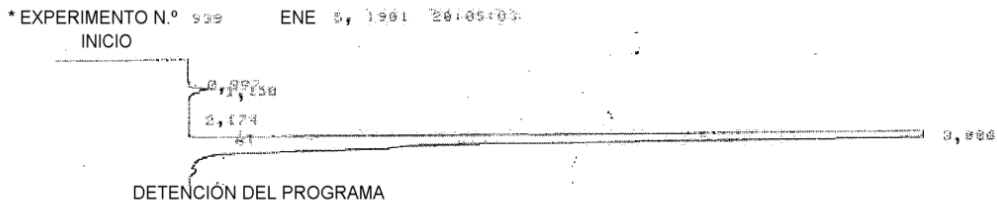


EXPERIMENTO N.º 938 ENE 5, 1981 19:59:53

% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,150	530201	VB	,104	31,96641
3,092	3259618	VB	,190	88,03359

ÁREA TOTAL = 4497619
 FACTOR DE MUL. = 1,0000E+00

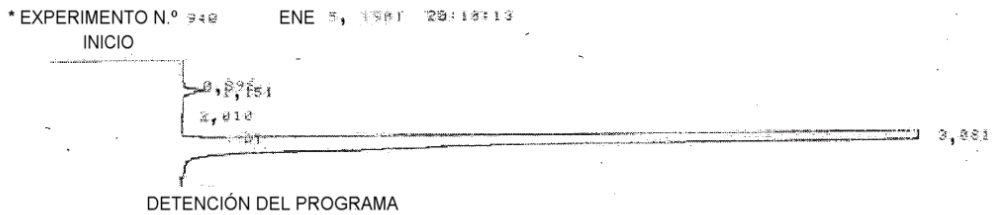


EXPERIMENTO N.º 939 ENE 5, 1981 20:05:03

% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,150	615655	VB	,103	18,19298
3,086	2728138	VB	,157	81,80702

ÁREA TOTAL = 4344813
 FACTOR DE MUL. = 1,0000E+00



EXPERIMENTO N.º 940 ENE 5, 1981 20:10:13

% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,151	657149	VB	,107	18,02528
3,081	4867358	VB	,155	87,97472

FIGURA 23

EXPERIMENTO N.º 852 ENE 5, 1901 10:39:14

% DE ÁREA

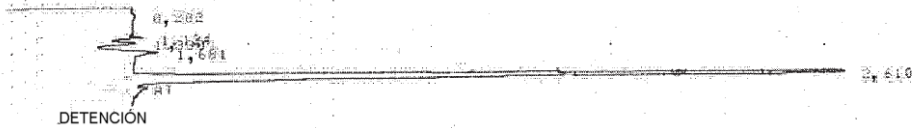
RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,681	121420	PB	,202	4,02238
2,827	2889702	PB	,122	95,95782

ÁREA TOTAL = 2911122

FACTOR DE MUL. = 1,0000E+00

* EXPERIMENTO N.º 853 ENE 5, 1901 10:39:23

INICIO



EXPERIMENTO N.º 853 ENE 5, 1901 10:37:23

% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
,202	106424	PV	,985	5,61238
1,681	277920	PV	,291	8,36698
2,618	2887358	PV	,181	86,02098

ÁREA TOTAL = 3321782

FACTOR DE MUL. = 1,0000E+00

* EXPERIMENTO N.º 854 ENE 5, 1901 10:41:40

INICIO



EXPERIMENTO N.º 854 ENE 5, 1901 10:41:40

% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
2,575	2122354	PB	,126	100,00000

ÁREA TOTAL = 2122354

FACTOR DE MUL. = 1,0000E+00

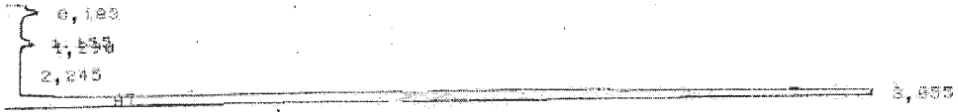
* EXPERIMENTO N.º 855 ENE 5, 1901 10:46:24

INICIO



FIGURA 24

949 ENE 5, 1981 21:00:01



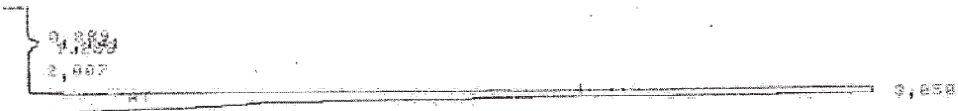
DETENCIÓN DEL PROGRAMA

49 ENE 5, 1981 21:00:01

ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
246567	PV	,142	6,19878
286206	VP	,127	7,11413
163426	PV	,378	4,06223
3326464	VB	,288	82,62486

ÁREA TOTAL =4023062
 FACTOR DE MUL.=1,0000E+00

950 ENE 5, 1981 21:05:03



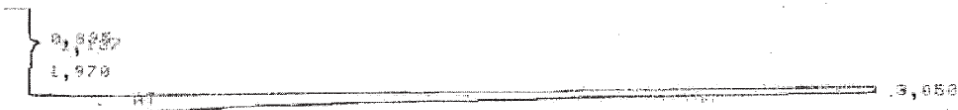
DETENCIÓN DEL PROGRAMA

750 ENE 5, 1981 21:05:03

ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
284561	VV	,153	7,57827
165068	VP	,129	4,38968
3318828	PB	,291	88,04205

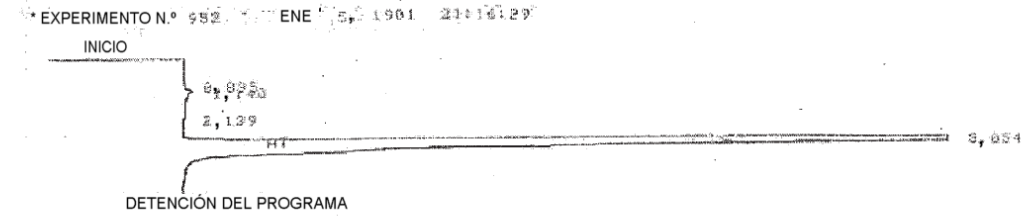
ÁREA TOTAL =3768258
 FACTOR DE MUL.=1,0000E+00

951 ENE 5, 1981 21:11:07



DETENCIÓN DEL PROGRAMA

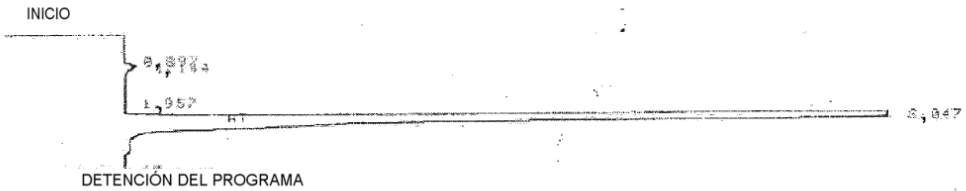
FIGURA 25



EXPERIMENTO N.º 952 ENE 5, 1991 21:16:29

% DE ÁREA				
RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,143	206043	VP	,182	91,8887
3,054	315050	VB	,202	91,69619
ÁREA TOTAL = 3444498				
FACTOR DE MUL. = 1,0000E+00				

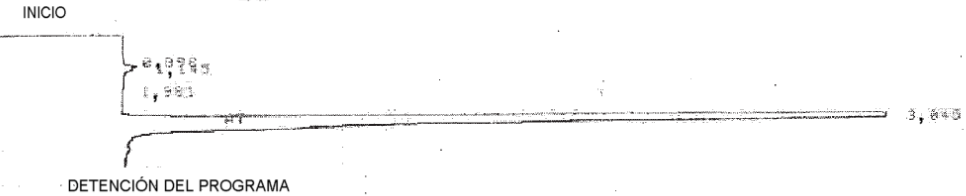
* EXPERIMENTO N.º 953 ENE 5, 1991 21:22:01



EXPERIMENTO N.º 953 ENE 5, 1991 21:22:01

% DE ÁREA				
RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,144	413932	VP	,221	10,24888
3,047	3642914	PB	,208	89,75120
ÁREA TOTAL = 4056846				
FACTOR DE MUL. = 1,0000E+00				

* EXPERIMENTO N.º 954 ENE 5, 1991 21:27:35

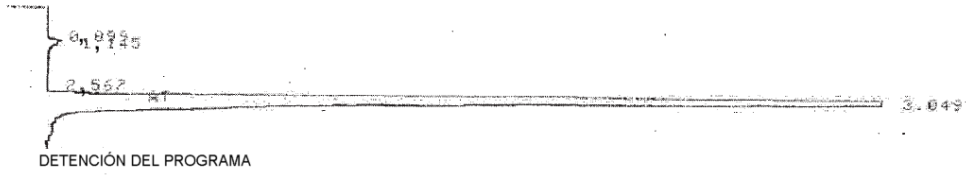


EXPERIMENTO N.º 954 ENE 5, 1991 21:27:35

% DE ÁREA				
RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,145	446397	VP	,199	11,38913
3,045	3467645	PB	,195	58,60030
ÁREA TOTAL = 3916042				

FIGURA 26

Nº 955 ENE 5, 1991 21:32:48

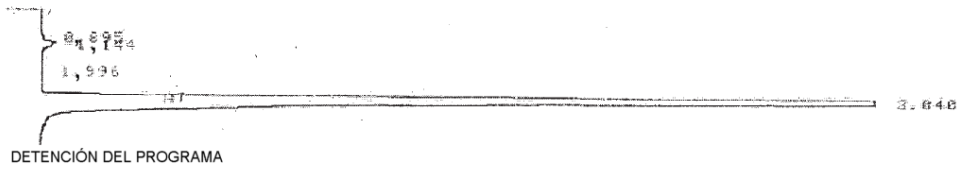


955 ENE 5, 1991 21:32:48

IT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
15	412269	VP	,200	11,12017
9	3299125	VB	,205	88,87981

ÁREA TOTAL = 3711394
 FACTOR DE MUL = 1,00000E+00

Nº 956 ENE 5, 1991 21:38:28



956 ENE 5, 1991 21:38:28

T	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
4	484667	VP	,222	11,62738
8	3655810	PB	,199	88,37259

ÁREA TOTAL = 4150477
 FACTOR DE MUL = 1,00000E+00

Nº 957 ENE 5, 1991 21:43:51

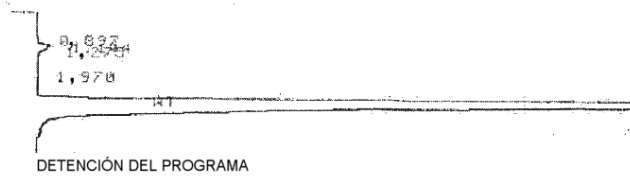


FIGURA 27

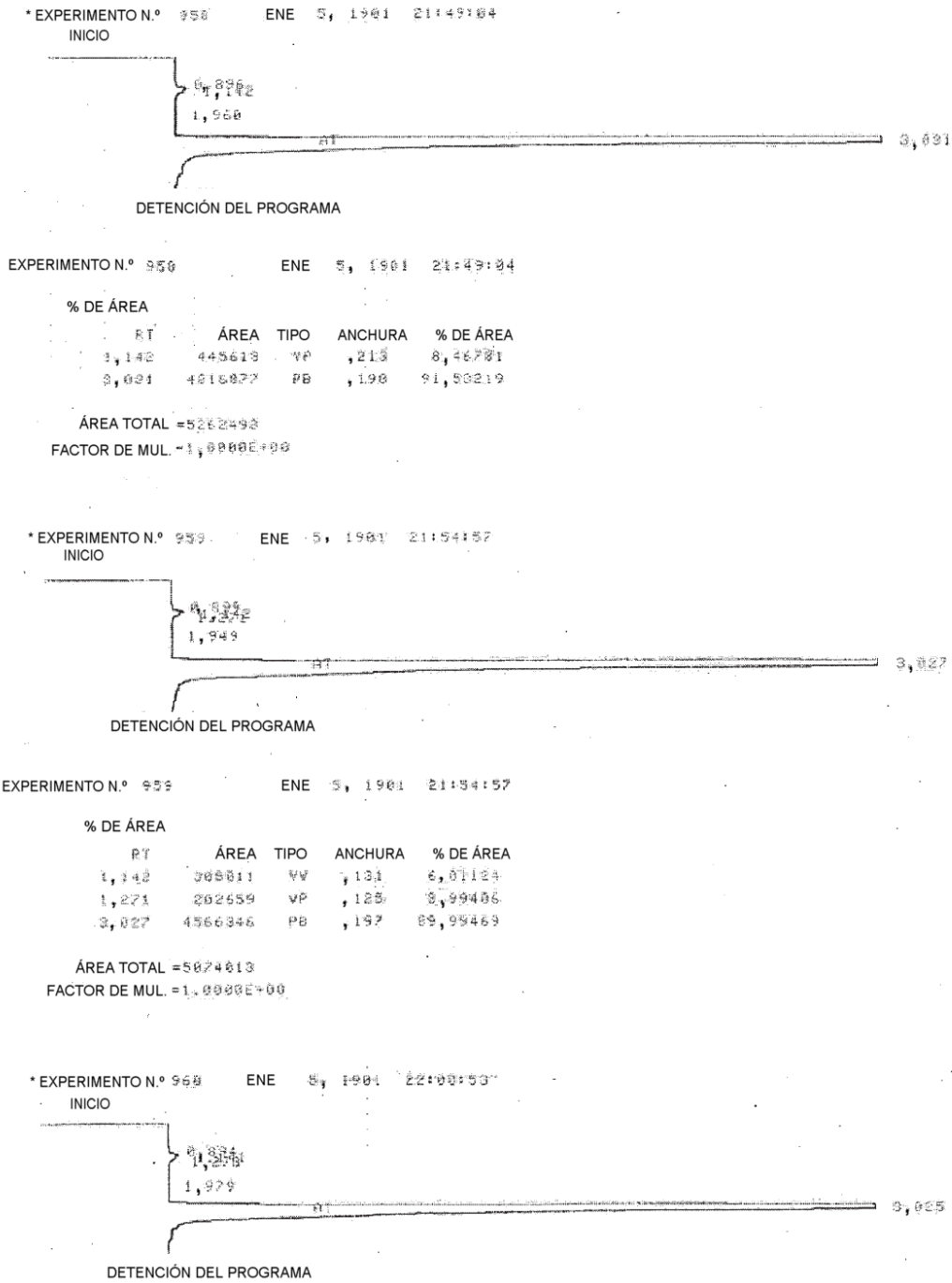
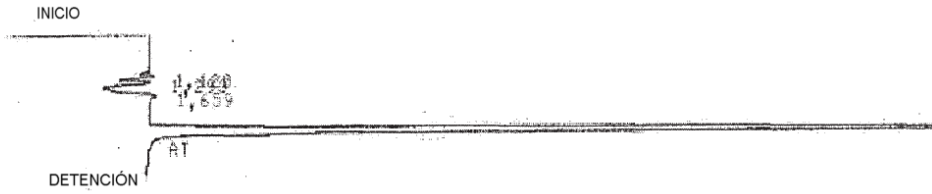


FIGURA 28

EXPERIMENTO N.º 856



EXPERIMENTO N.º 856 ENE 5, 1981 10:51:32

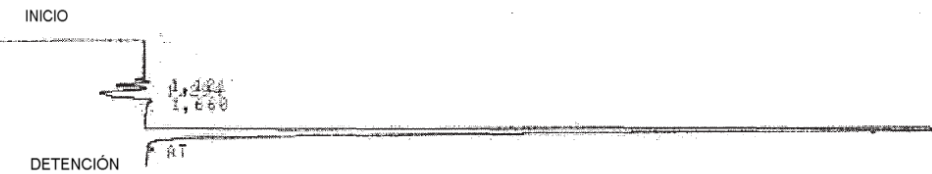
% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
2,571	2252782	FB	,123	100,00000

ÁREA TOTAL =2252782

FACTOR DE MUL.=1,0000E+00

* EXPERIMENTO N.º 857 ENE 5, 1981 10:55:08



EXPERIMENTO N.º 857 ENE 5, 1981 10:55:38

% DE ÁREA

RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,660	127287	FB	,285	5,30355
2,573	2271320	FB	,129	94,69645

ÁREA TOTAL =2398606

FACTOR DE MUL.=1,0000E+00

* EXPERIMENTO N.º 858 ENE 5, 1981 10:59:21



FIGURA 29

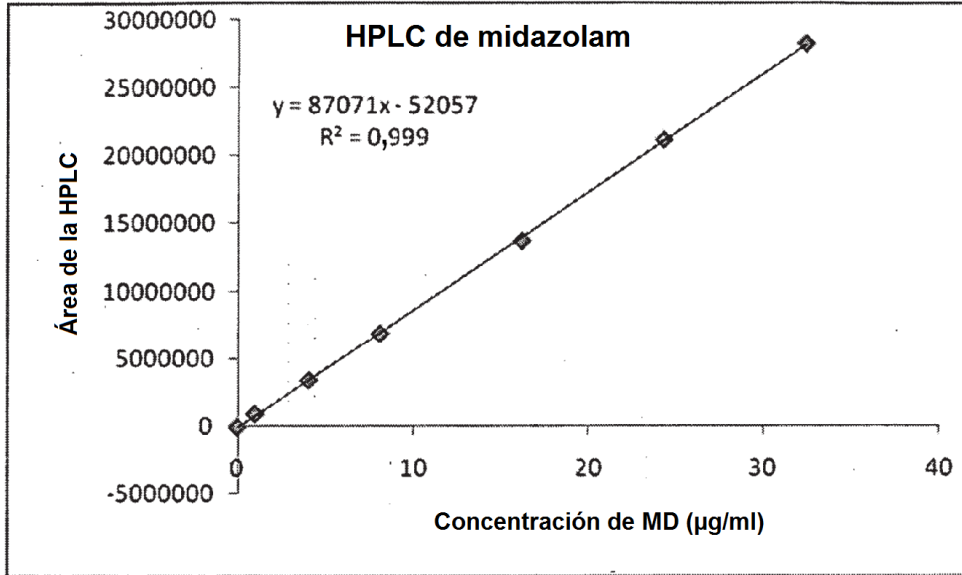


FIGURA 30

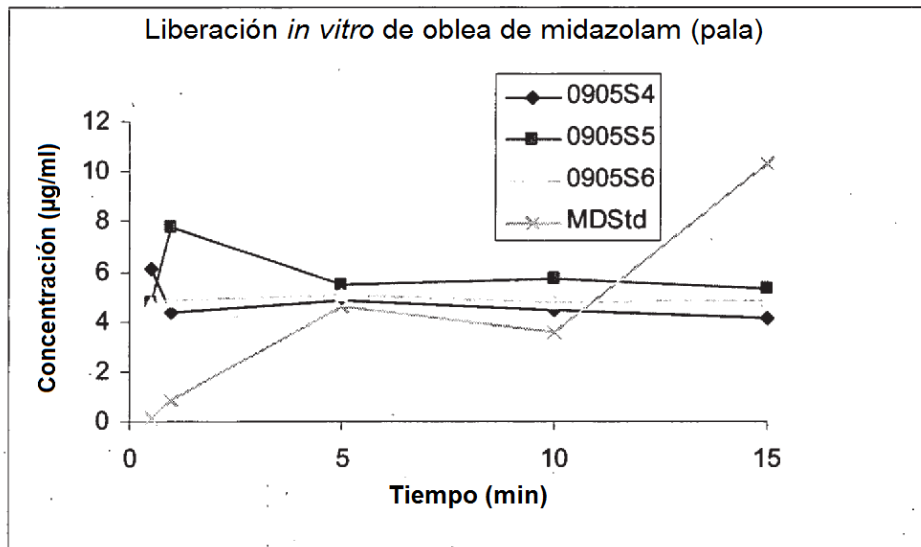
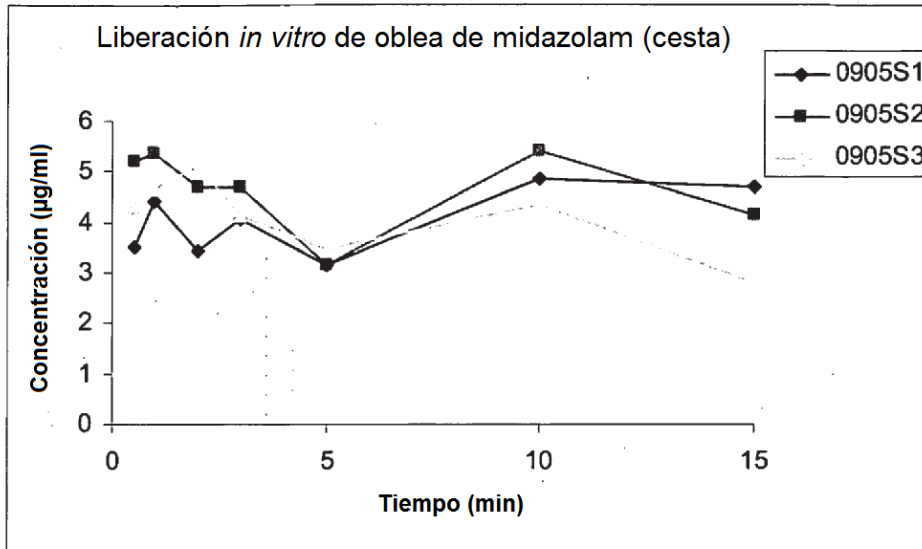


FIGURA 31

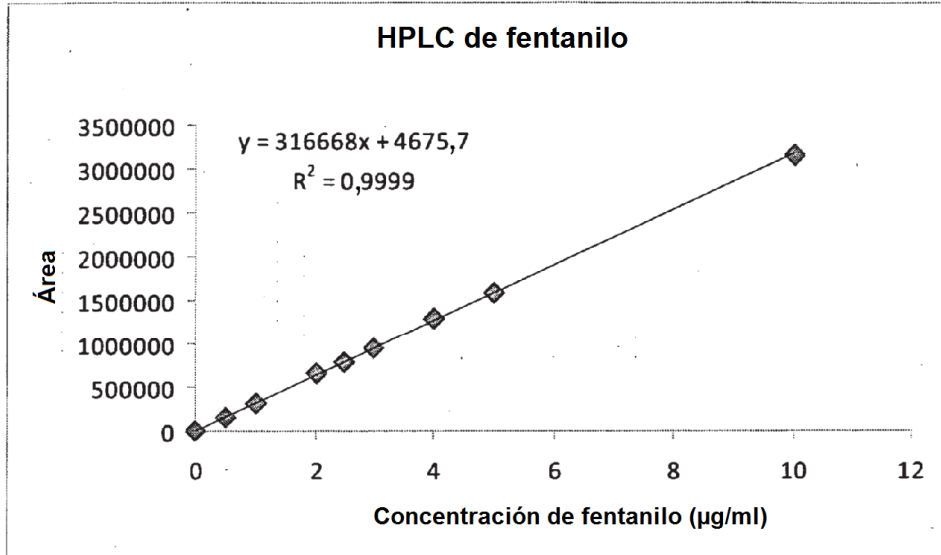


FIGURA 32

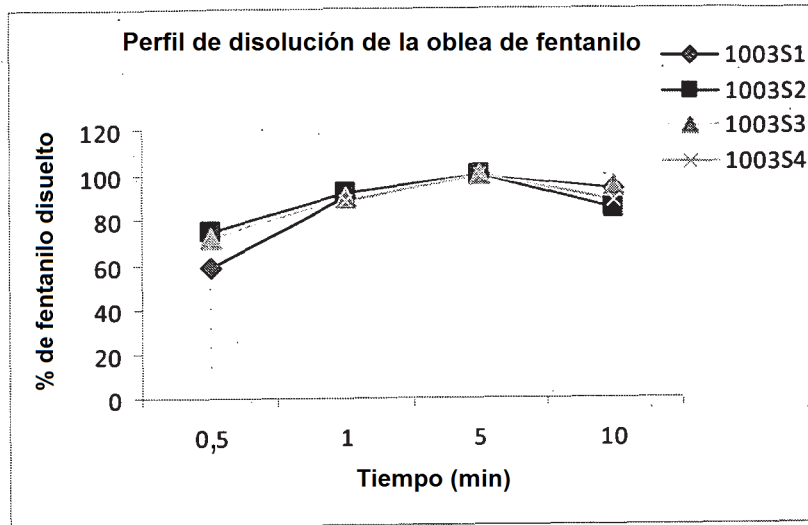
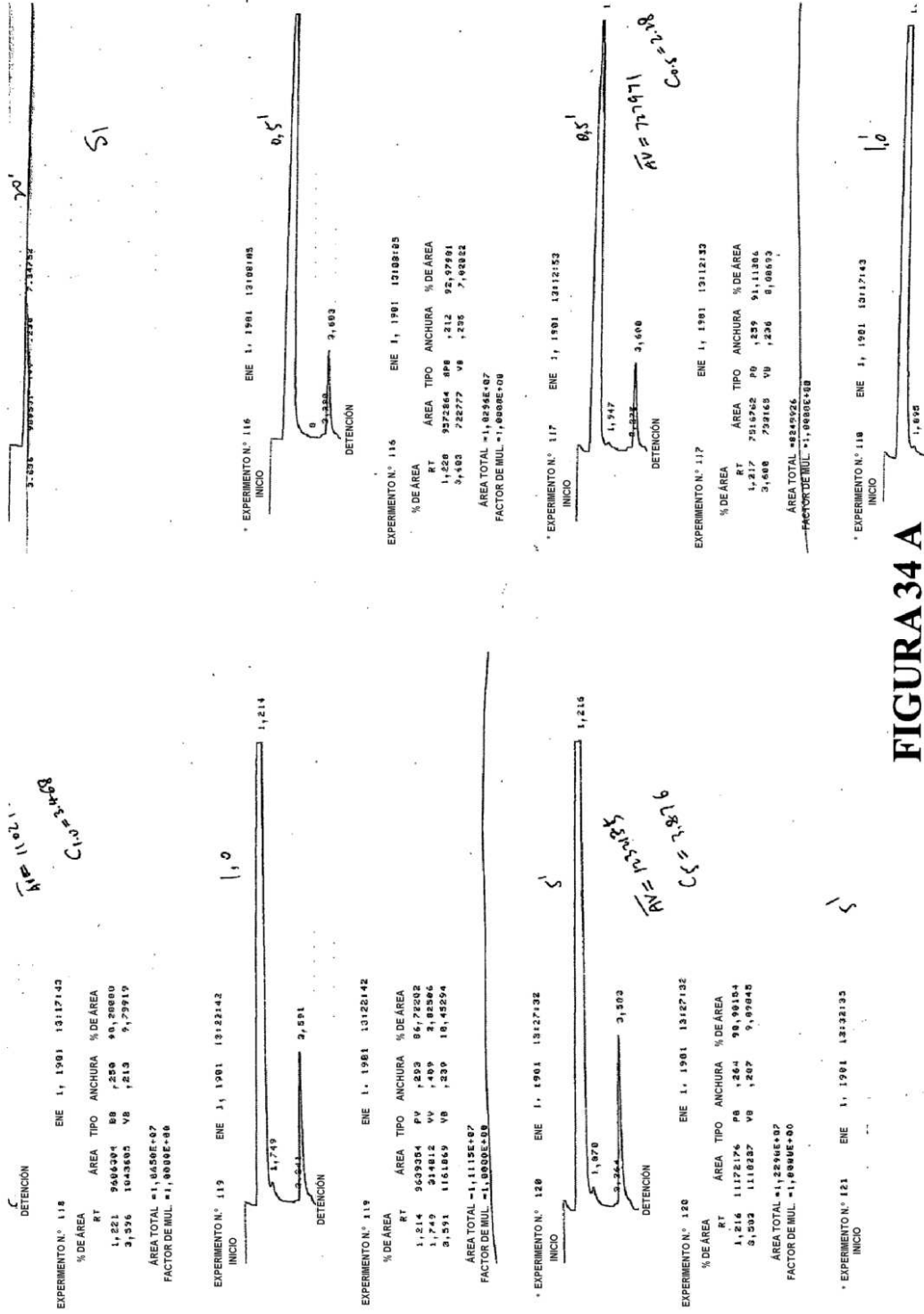


FIGURA 33



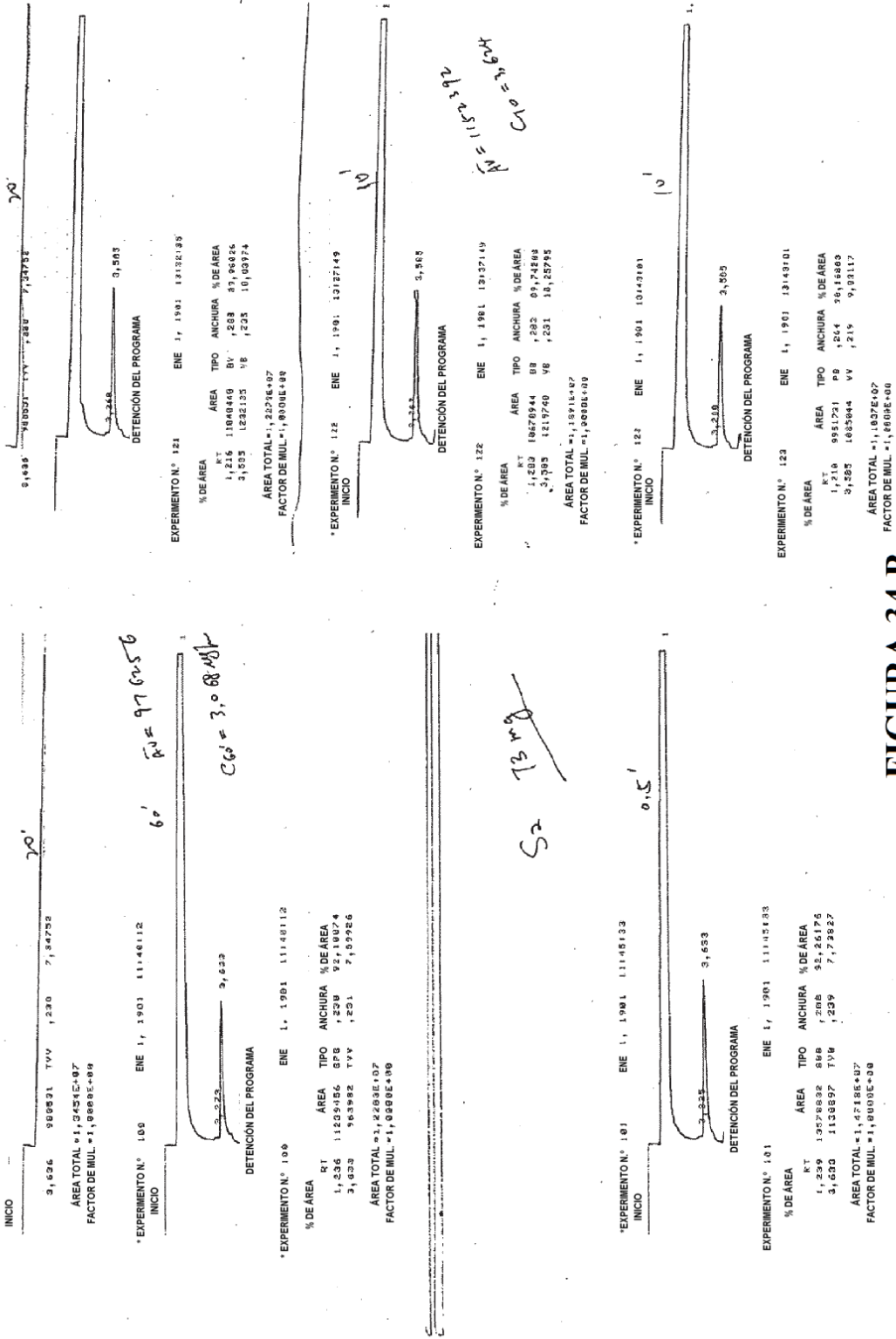


FIGURA 34 B

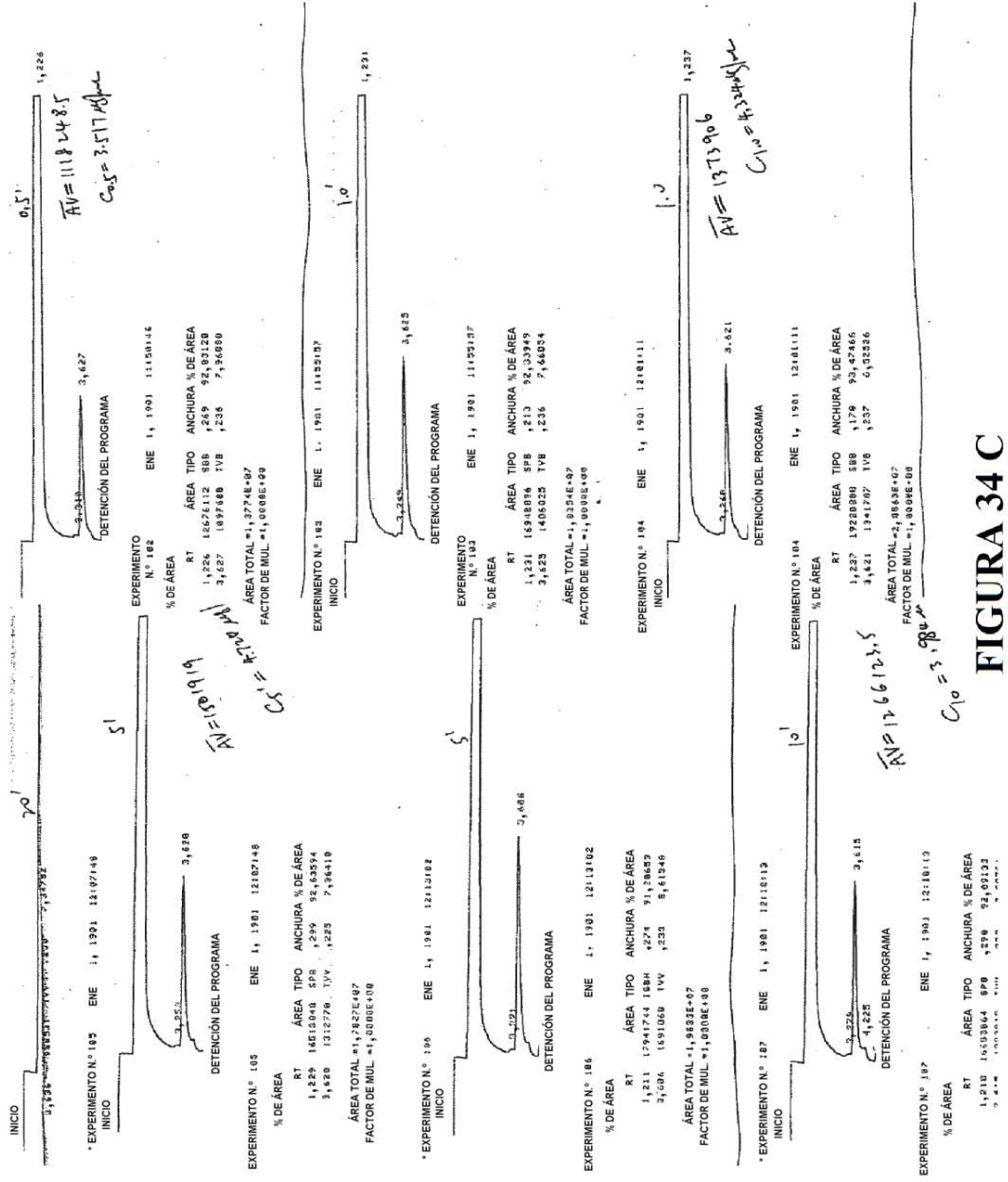


FIGURA 34 C

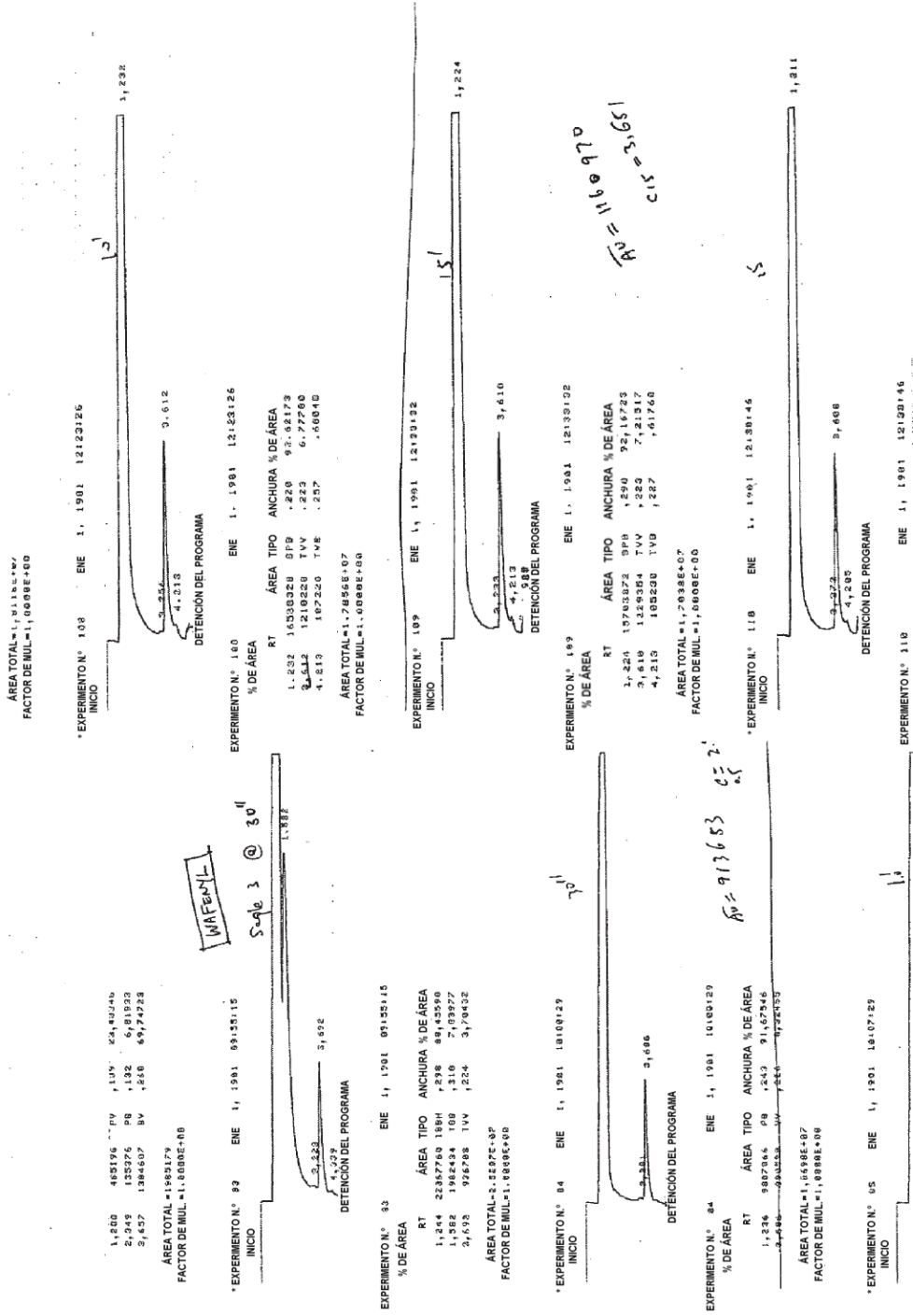


FIGURA 34 D

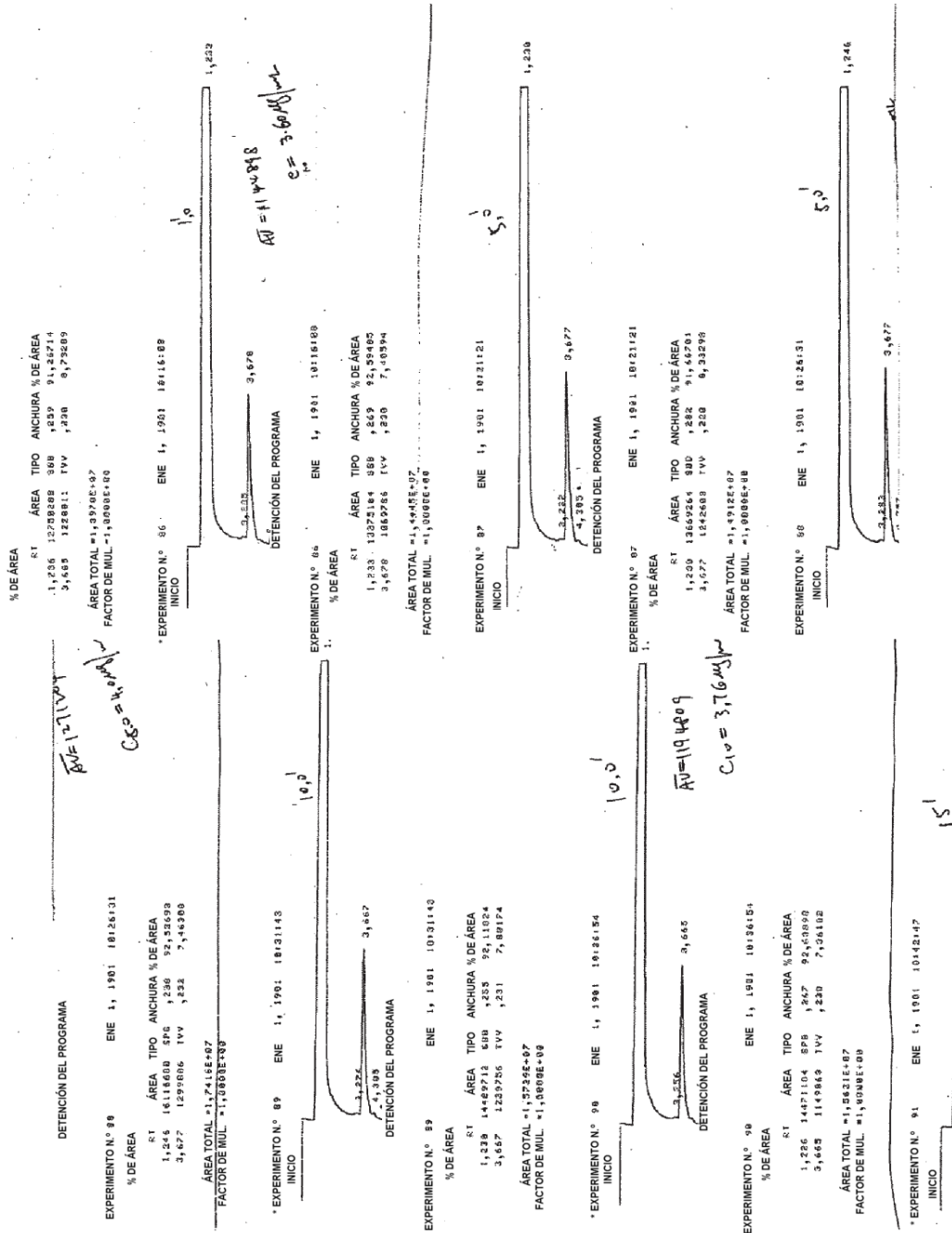


FIGURA 34 E

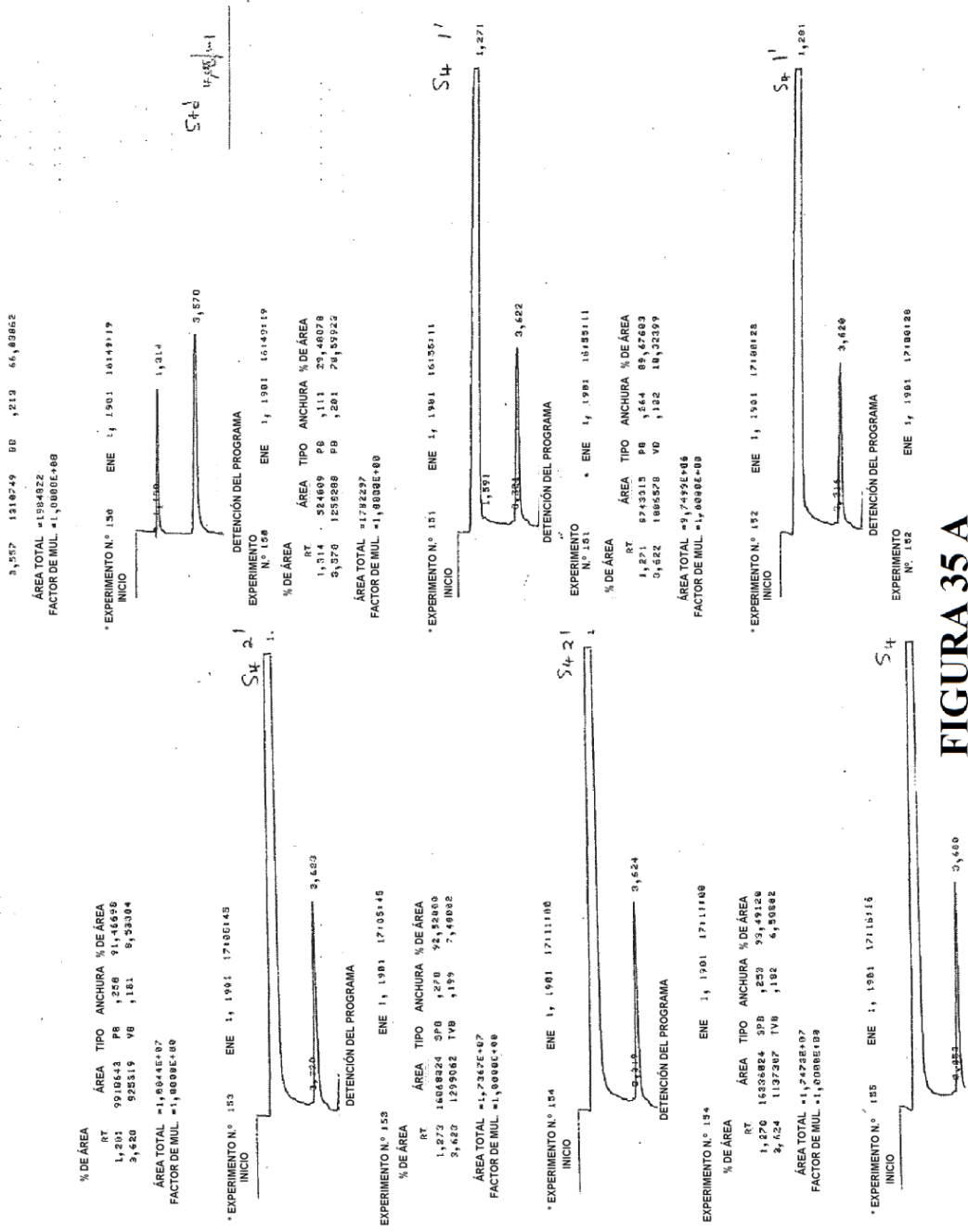


FIGURA 35 A

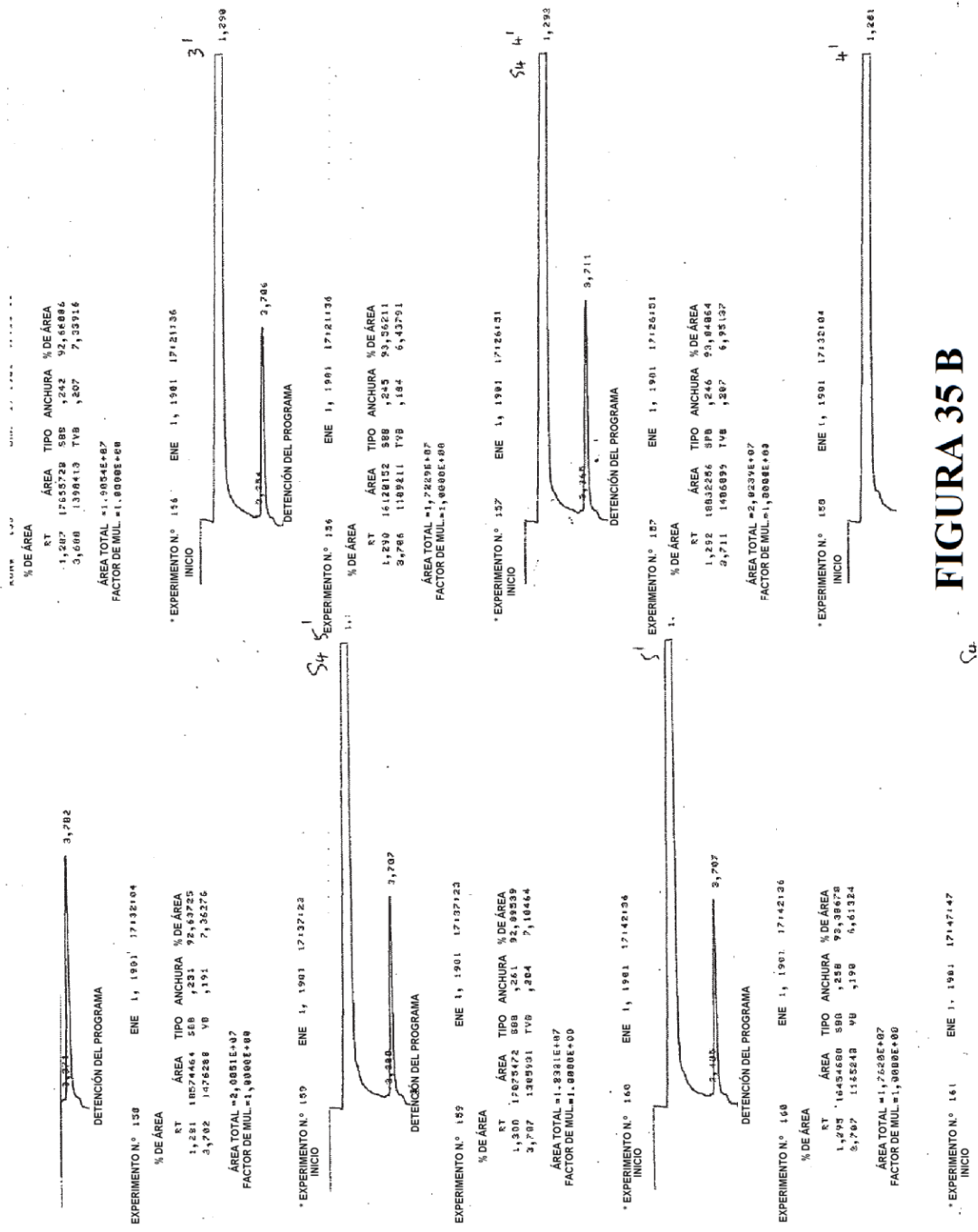


FIGURA 35 B

DETENCIÓN DEL PROGRAMA

EXPERIMENTO N° 161 ENE 1. 1981 17147147

% DE ÁREA	RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,303	14842380	8H8	229	92,98995	
3,689	12886539	VV	282	7,89807	
ÁREA TOTAL=1,8133E+07					
FACTOR DE MUL=1,0000E+00					

EXPERIMENTO N° 162 ENE 1. 1981 17152159

DETENCIÓN DEL PROGRAMA

% DE ÁREA	RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,900	15562202	8R9	258	92,72966	
3,604	1218930	VV	282	7,27031	
ÁREA TOTAL=1,8220E+07					
FACTOR DE MUL=1,0000E+00					

EXPERIMENTO N° 163 ENE 1. 1981 17158159

DETENCIÓN DEL PROGRAMA

% DE ÁREA	RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,293	19630328	8PH	239	72,52839	
3,186	4472662	TPV	343	16,46622	
3,681	3044655	TPV	279	11,28759	
ÁREA TOTAL=2,7165E+07					
FACTOR DE MUL=1,0000E+00					

EXPERIMENTO N° 140 ENE 1. 1981 17180139

DETENCIÓN DEL PROGRAMA

% DE ÁREA	RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,293	19630328	8PH	239	72,52839	
3,186	4472662	TPV	343	16,46622	
3,681	3044655	TPV	279	11,28759	
ÁREA TOTAL=2,7165E+07					
FACTOR DE MUL=1,0000E+00					

DETENCIÓN DEL PROGRAMA

EXPERIMENTO N° 184 ENE 1. 1981 21113121

% DE ÁREA	RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,260	13467016	8P0	172	92,46766	
3,361	1153135	T8V	194	5,99067	
3,986	186496	TV8	259	1,62663	
ÁREA TOTAL=1,6727E+07					
FACTOR DE MUL=1,0000E+00					

EXPERIMENTO N° 185 ENE 1. 1981 21107122

DETENCIÓN DEL PROGRAMA

% DE ÁREA	RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,234	1836526	P8	244	91,29746	
3,380	995249	P8	184	8,76084	
ÁREA TOTAL=1,1361E+07					
FACTOR DE MUL=1,0000E+00					

EXPERIMENTO N° 185 ENE 1. 1981 21107122

DETENCIÓN DEL PROGRAMA

% DE ÁREA	RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,234	1836526	P8	244	91,29746	
3,380	995249	P8	184	8,76084	
ÁREA TOTAL=1,1361E+07					
FACTOR DE MUL=1,0000E+00					

EXPERIMENTO N° 186 ENE 1. 1981 21124147

DETENCIÓN DEL PROGRAMA

% DE ÁREA	RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,293	19630328	8PH	239	72,52839	
3,186	4472662	TPV	343	16,46622	
3,681	3044655	TPV	279	11,28759	
ÁREA TOTAL=2,7165E+07					
FACTOR DE MUL=1,0000E+00					

EXPERIMENTO N° 186 ENE 1. 1981 21124147

DETENCIÓN DEL PROGRAMA

% DE ÁREA	RT	ÁREA	TIPO	ANCHURA	% DE ÁREA
1,293	19630328	8PH	239	72,52839	
3,186	4472662	TPV	343	16,46622	
3,681	3044655	TPV	279	11,28759	
ÁREA TOTAL=2,7165E+07					
FACTOR DE MUL=1,0000E+00					

DETENCIÓN DEL PROGRAMA

FIGURA 35C

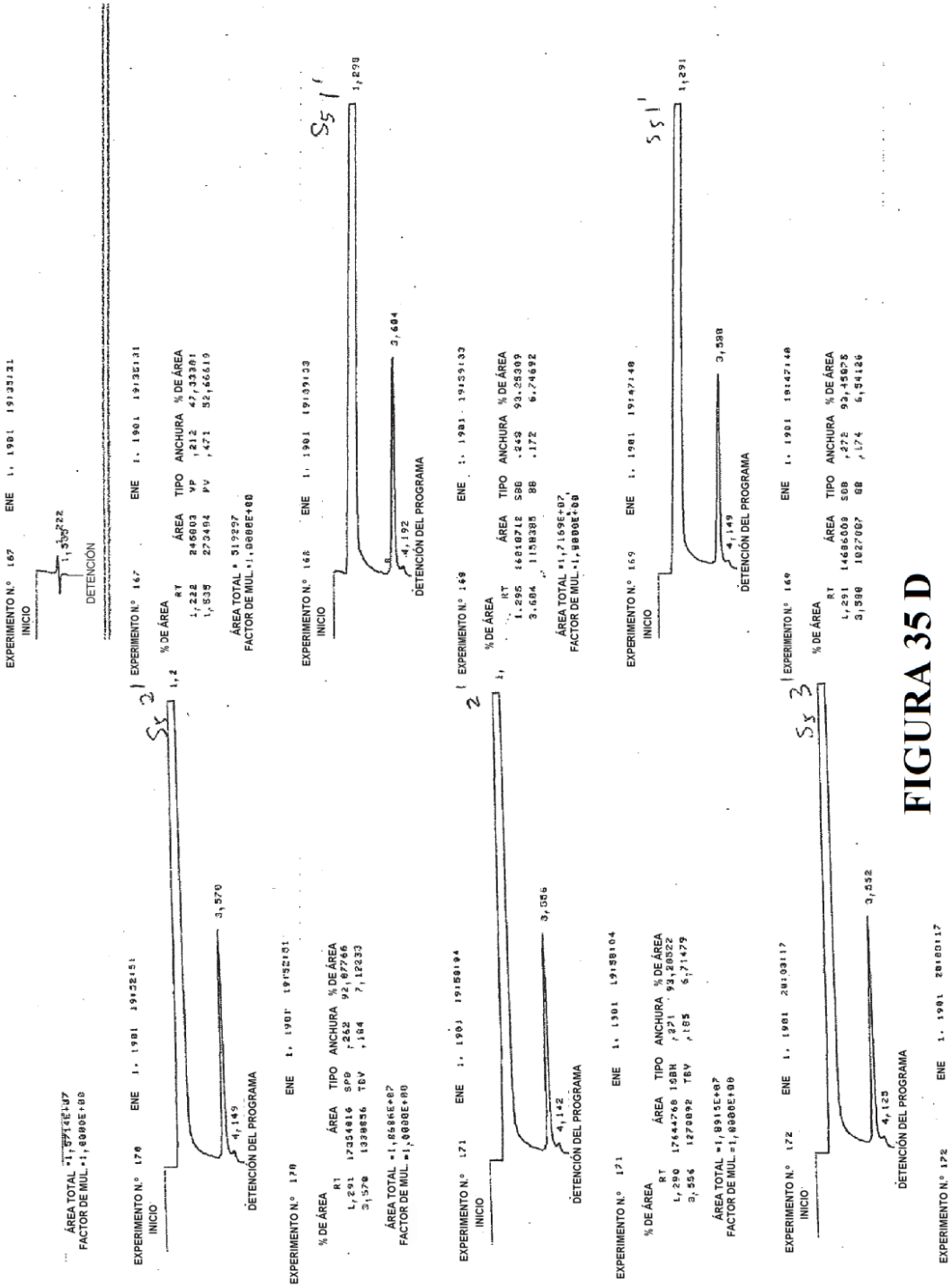


FIGURA 35 D

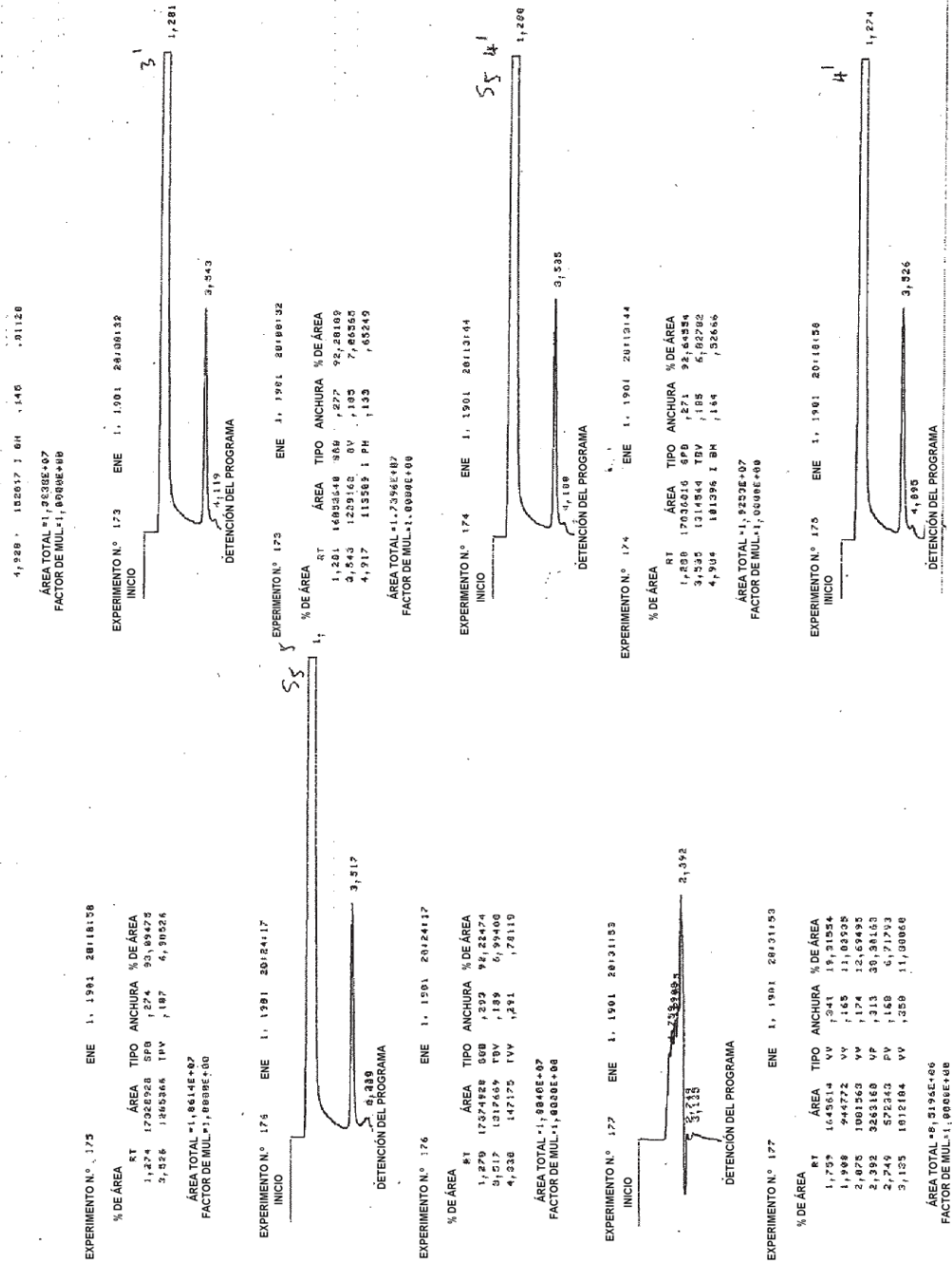


FIGURA 35 E

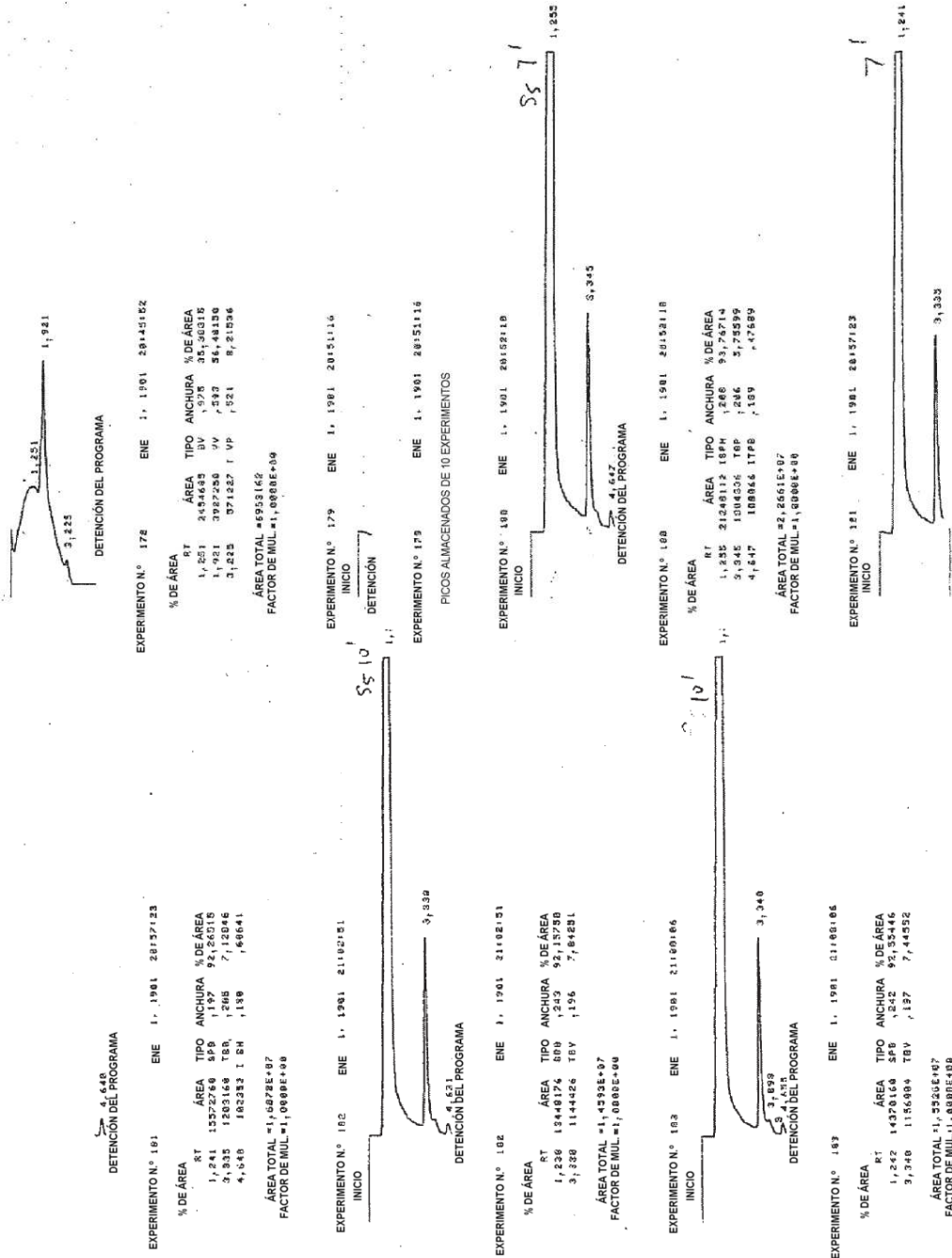


FIGURA 35 F

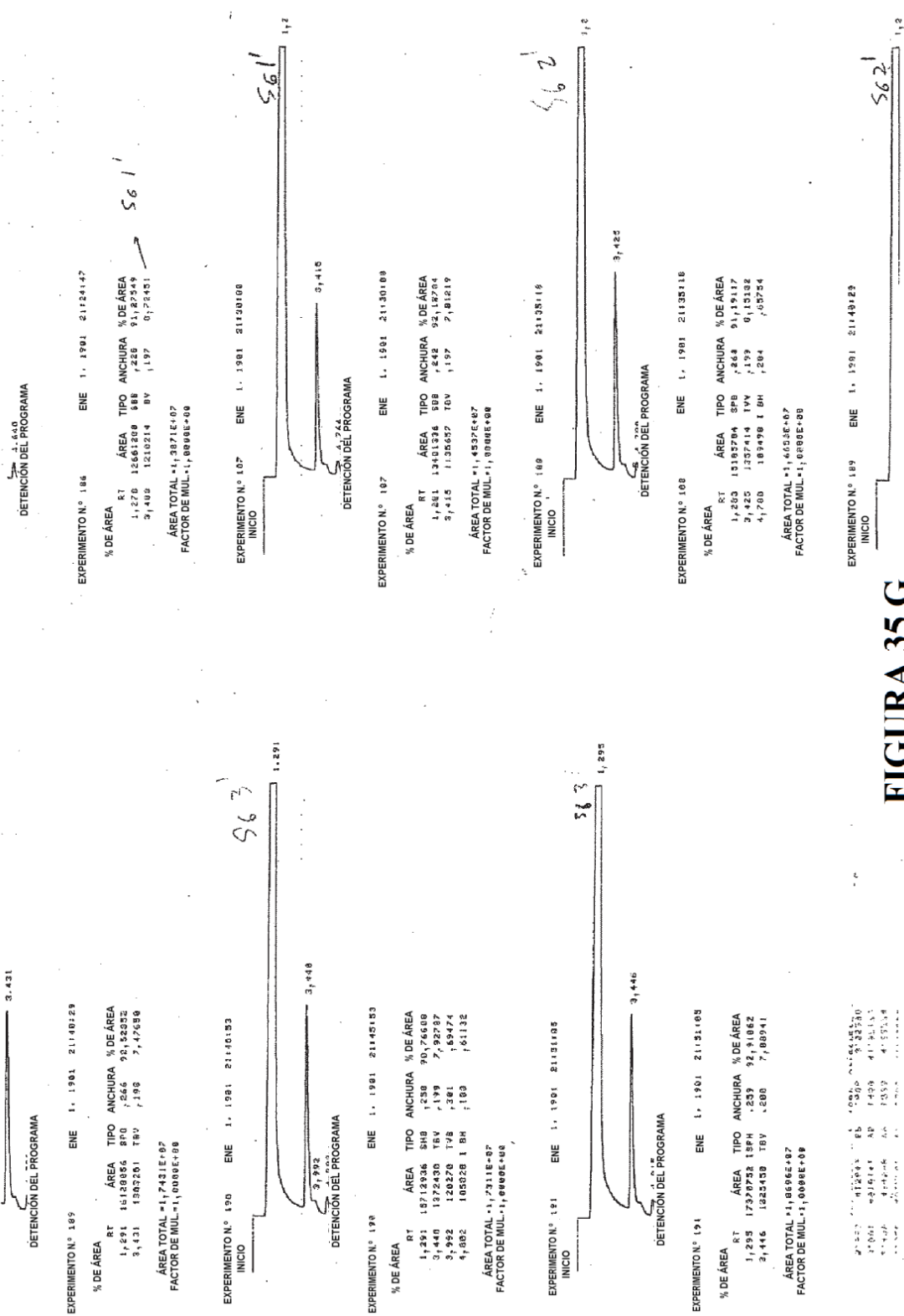


FIGURA 35 G

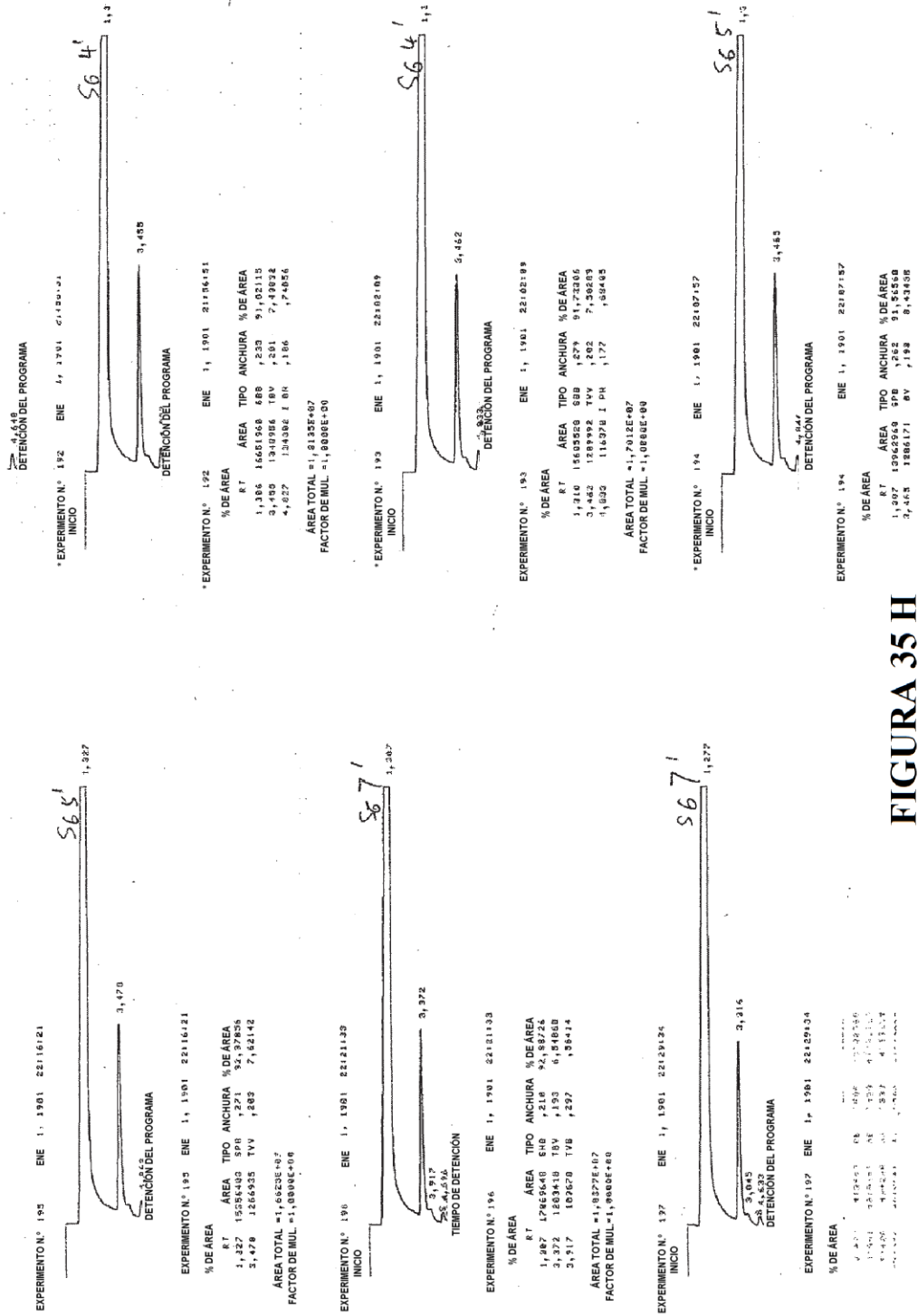


FIGURA 35 H

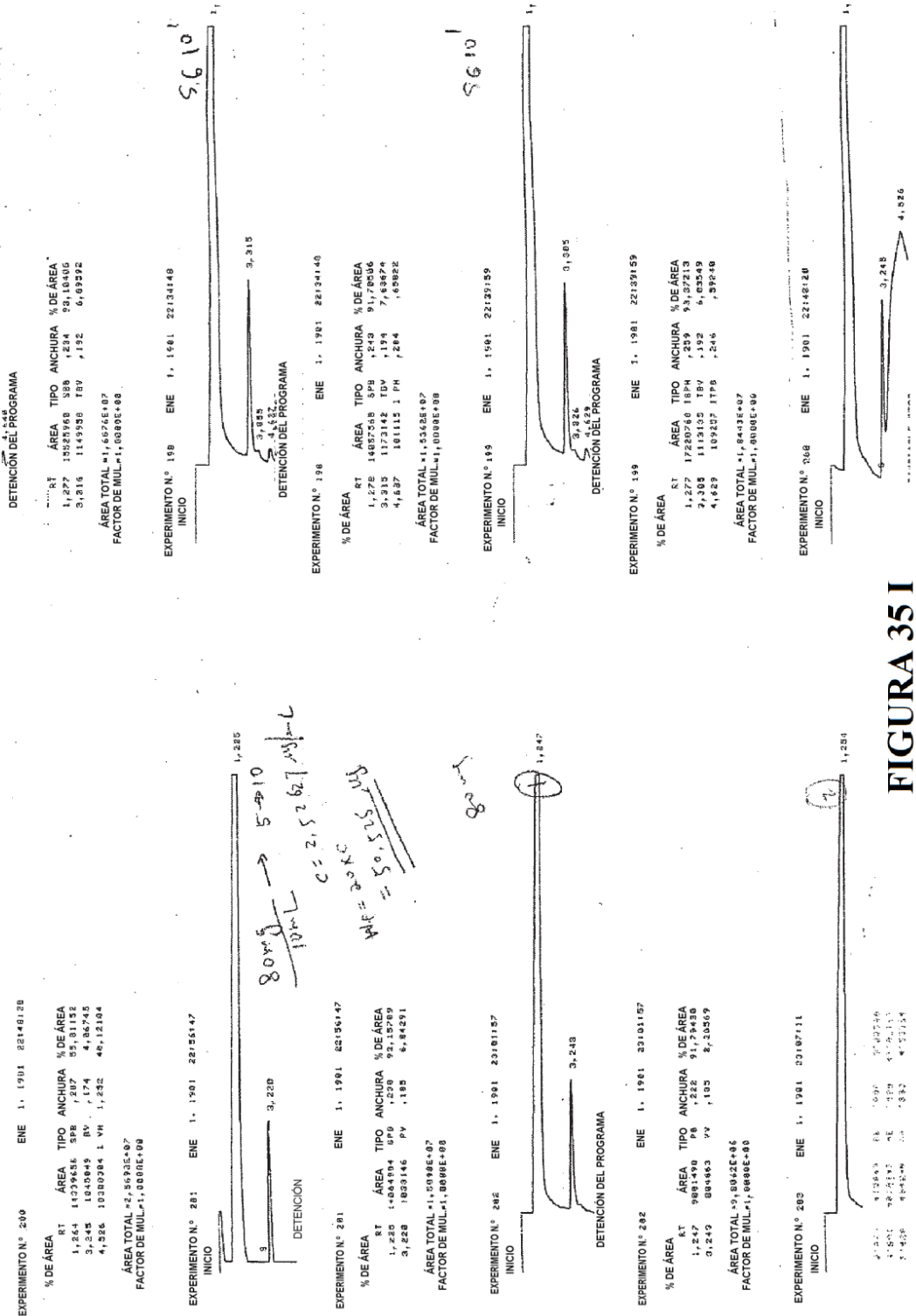


FIGURA 351

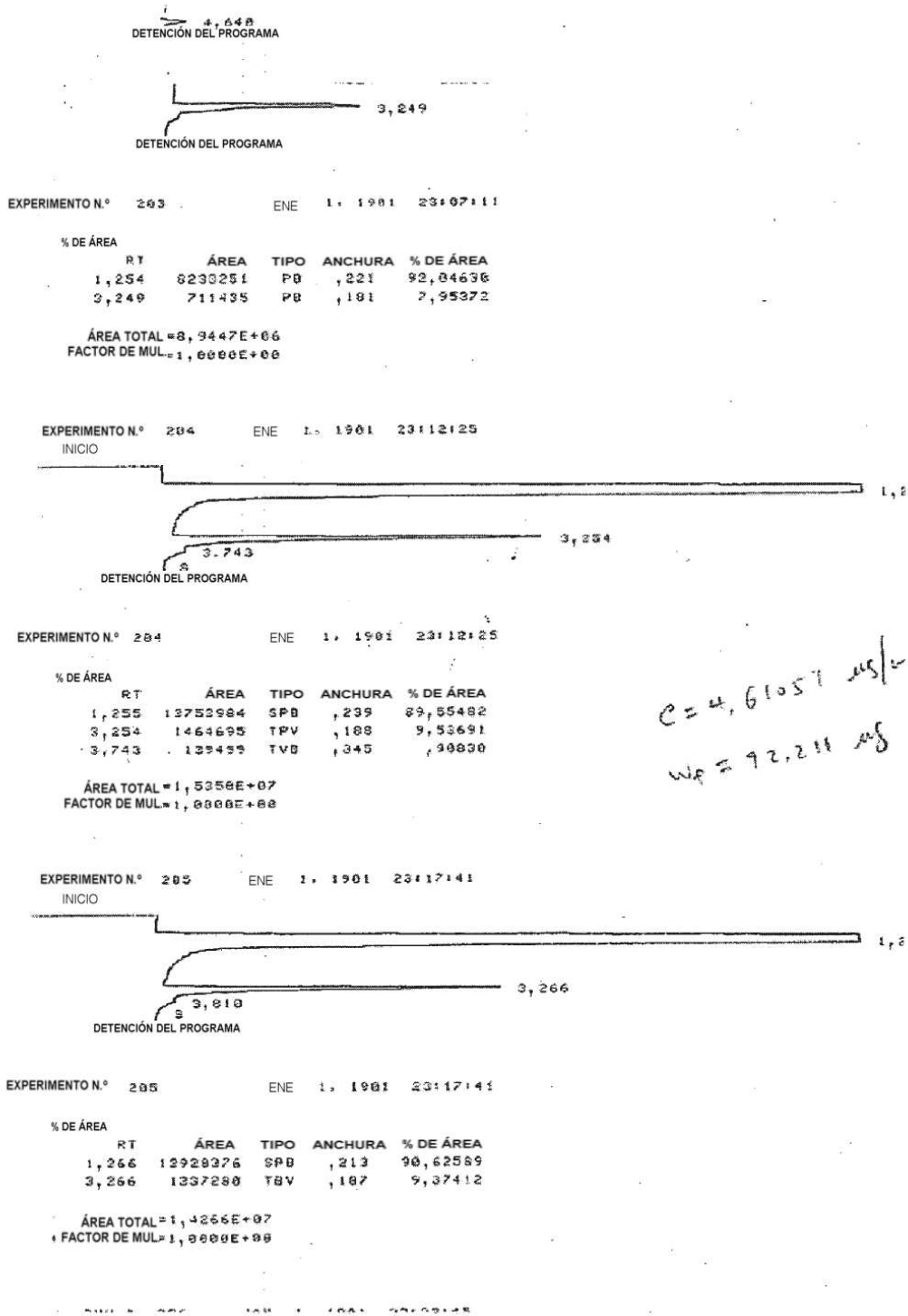


FIGURA 35 J