

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 105**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2009 PCT/US2009/062776**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.06.2010 WO10062688**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2009 E 09829643 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 2364144**

54 Título: **Forma de dosificación para su inserción en la boca**

30 Prioridad:

29.10.2009 US 608445
03.11.2008 US 110775 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.03.2021

73 Titular/es:

NAL PHARMACEUTICAL GROUP LIMITED
(100.0%)
Rooms 2906-08, 29/F, Windsor House, 311
Gloucester Road
Causeway Bay, Hong Kong Sar, HK

72 Inventor/es:

RYOO, JE, PHIL;
CHU, CHUN, KWONG y
WANG, ZHENG

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 813 105 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 para su inserción en la boca

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formas de dosificación orales para su inserción en la boca para la adsorción selectiva por el tejido de la mucosa, particularmente para la administración de agentes medicinales en los que es deseable la rápida aparición de la acción, medicamentos tales como, pero sin limitarse a, agentes antimigraña. En particular, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de los fármacos antimigraña de la clase de los triptanos.

Antecedentes de la invención

10 La migraña es uno de los estados neurológicos más comunes. Las jaquecas afectan a gran parte de la población de los Estados Unidos y son más prevalentes que la diabetes, la epilepsia y el asma combinados. La migraña es más que una simple cefalea. Puede ser un estado debilitante que tiene un impacto considerable sobre la calidad de vida de los enfermos y sus familias. Los ataques pueden ser completamente incapacitantes, forzando a los enfermos a abandonar las actividades cotidianas. Incluso en periodos sin síntomas, los enfermos pueden vivir con miedo del próximo ataque. Los ataques de migraña normalmente duran entre 4 y 72 horas y, habitualmente, los enfermos no presentan síntomas entre los ataques.

20 Se cree que la migraña está provocada por la liberación de una sustancia química denominada serotonina o 5HT en el torrente circulatorio. Esto provoca que se irriten las neuronas del dolor en las paredes de los vasos sanguíneos. Lo que provoca exactamente la liberación de serotonina es todavía un objeto de investigación y debate. Sin embargo, se han identificado determinados factores que pueden desencadenar ataques en personas susceptibles. Algunos de estos son estrés o, algunas veces, el alivio del estrés, la falta de alimentos o comidas poco frecuentes, alimentos que contienen componentes tales como glutamato de monosodio, cafeína y chocolate, o alcohol (especialmente vino tinto), cansancio excesivo (físico o mental), cambios en los hábitos de sueño (por ejemplo, no levantarse hasta altas horas de la noche o un fin de semana), o factores hormonales (por ejemplo, menstruaciones, 25 la píldora anticonceptiva o cambios hormonales en hombres y mujeres a medida que envejecen).

Las migrañas son más comunes que las cefaleas en brotes, y se han estudiado más extensamente. Además, se ha desarrollado un conjunto de fármacos mejor y más eficaz para tratar las migrañas que para cefalea en brotes. Por esos motivos, la descripción a continuación se centra principalmente en las migrañas, en lugar de las cefaleas en brotes.

30 A las "cefaleas en brotes" se les dio ese nombre porque tienden a producirse en brotes episódicos, durante un ciclo de brote habitualmente de 4 a 8 semanas. En algunos pacientes, un brote se produce sólo una vez en la vida; en otros pacientes, un brote puede producirse aproximadamente una vez al año, con periodos de remisión completa entre ataques; y, en aproximadamente el 10% de los pacientes que son enfermos crónicos, no existen periodos de remisión significativos. Al contrario que las migrañas (que se producen en mujeres aproximadamente 3 veces más que en los hombres), las cefaleas en brotes son más prevalentes en los hombres que en las mujeres, en un factor de aproximadamente 5:1 o mayor.

40 Las migrañas y las cefaleas en brotes se clasifican ambas como "cefaleas primarias recurrentes". Son recurrentes, ya que se repiten con suficiente frecuencia como para interferir gravemente con la salud y la calidad de vida de un paciente, hasta el punto de requerir y demandar atención médica, en lugar de simplemente tomar aspirina o analgésicos de venta sin receta similares y reposar hasta que se pase. También se consideran como cefaleas "primarias", ya que habitualmente surgen como un estado biológico adverso primario, independientemente de otros estados médicos causales tales como tumores, sinusitis u otras infecciones, problemas hemorrágicos, etc.

45 Los métodos actuales para administrar productos farmacéuticos antimigraña presentan limitaciones importantes. Por ejemplo, debido a la degradación en el tracto gastrointestinal y la baja adsorción del fármaco, las formas de dosificación ingeribles por vía oral de medicamentos antimigraña han de administrarse en grandes dosis de aproximadamente 20-100 mg. Estas altas dosis pueden provocar náuseas, vómitos y otros efectos secundarios adversos no deseados. Muchos agentes antimigraña están sujetos a un metabolismo presistémico y de primer paso. Debido a esto, se estima que tan sólo el 2-10% del fármaco inalterado activo alcanza realmente el torrente circulatorio. De hecho, esto provoca un retraso en la eficacia del fármaco como tratamiento o profilaxis del trastorno en el paciente. Del mismo modo, la administración intranasal de agentes antimigraña se ve obstaculizada con limitaciones significativas debido a la absorción reducida y la baja biodisponibilidad. En el documento WO 2007/125533 se han dado a conocer películas orales que comprenden sumatriptán, alginato e hidroxipropilmetilcelulosa.

55 También se encuentran disponibles formas inyectables y en aerosol nasal de agentes antimigraña para el tratamiento de migrañas. Aunque la administración parenteral de agentes antimigraña en el torrente circulatorio permite una dosis menor en comparación con otros métodos no inyectables de administración, el inconveniente de una visita al consultorio para una inyección o los problemas con la autoadministración de inyectables son evidentes

por sí solos.

En el pasado, las jaquecas se han tratado mediante el uso de rizatriptán, sumatriptán, zolmitriptán u otros fármacos de triptán. Estos fármacos se han administrado básicamente usando formas de dosificación convencionales tales como pastillas o cápsulas, o para sumatriptán a través de inyección y aerosol nasal. El problema con los agentes farmacéuticos antimigraña de triptán administrados por vía gastrointestinal (GI) es que tienen una biodisponibilidad GI baja de aproximadamente el 15% al 40% y provocan irritaciones GI. Además, es importante que estos fármacos se administren rápidamente a un paciente para prevenir o tratar la aparición de una jaqueca y proporcionar alivio inmediato. El retraso en la liberación del fármaco a partir de la forma de dosificación y la biodisponibilidad del fármaco después de la administración provocan un padecimiento excesivo en el paciente que es especialmente agudo con pacientes que padecen jaquecas. Por tanto, lo que se necesita son formulaciones que sean eficaces para tratar migrañas que permitan la rápida liberación y biodisponibilidad del fármaco mientras evitan irritaciones GI que se producen con la administración conocida de medicamentos antimigraña. Se han desarrollado triptanos para el tratamiento agudo de migraña. Estos medicamentos están disponibles en forma de comprimidos para eletriptán, frovatriptán, sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán, rizatriptán y almotriptán. Estos productos deben tomarse en cantidades de hasta un máximo de 5 a 200 mg al día. La tabla 1 resume las pautas posológicas para productos de triptán.

Tabla 1. Pautas posológicas de triptanos

Nombre genérico	Dosis	Marca comercial	Dosis máxima de 24 horas
Almotriptán	12,5 mg	Axert	12,5 mg
Eletriptán	40 mg	Relpax	80 mg
Frovatriptán	2,5 mg	Frova	7,5 mg
Naratriptán	2,5 mg	Amerge	5,0 mg
Rizatriptán	10 mg	Maxalt	30 mg
Sumatriptán	100 mg	Imitrex	200 mg
Sumatriptán, inyección	6 mg	Imitrex	6 mg
Sumatriptán, aerosol nasal	20 mg	Imitrex	40 mg
Zolmitriptán	2,5 mg	Zomig	10 mg
Zolmitriptán	5 mg	Zomig ZMT	10 mg
Zolmitriptán	5 mg	Zomig ZMT	10 mg

Formas orales a menos que se indique lo contrario.

Sumario de la invención

Se ha descubierto una matriz soluble en agua que puede incorporarse en una película para su inserción en la boca como medio para administrar eficazmente y transportar agentes farmacéuticos activos selectivamente a través del tejido de la mucosa oral al paciente. Este sistema de matriz soluble en agua administra el agente activo farmacéutico de manera eficaz y rápida al organismo a través de las membranas mucosas en la boca. Si bien este sistema es eficaz para administrar agentes farmacéuticamente activos, este sistema está idealmente adecuado para administrar agentes farmacéuticamente activos que tratan o previenen jaquecas, especialmente los triptanos que incluyen eletriptán, frovatriptán, sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán, rizatriptán y almotriptán. Los triptanos preferidos para la administración selectiva a la mucosa oral son rizatriptán, sumatriptán y zolmitriptán.

La matriz de dosificación oral de esta invención transporta estos agentes farmacéuticamente activos de manera selectiva a través de la membrana mucosa en la boca sin pasar por el sistema GI para evitar irritaciones GI y la desactivación del agente activo en el tracto GI. Sin la inactivación GI, es necesario menos agente activo para producir un resultado terapéutico. Además, la matriz de dosificación oral de esta invención libera rápidamente el agente farmacéuticamente activo para transportarlo rápidamente hacia el torrente circulatorio del paciente. El transporte de los agentes activos de manera selectiva a través de las membranas mucosas de la boca se facilita mediante la incorporación de uno o más ésteres de ácidos grasos de sacarosa que tienen un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) combinado de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 con el agente activo para formar la matriz. Los ésteres de ácidos grasos de sacarosa son un potenciador de la absorción eficaz. La matriz de dosificación oral de esta invención produce una biodisponibilidad y una administración mejoradas del agente activo farmacéutico con una rápida aparición de eficacia terapéutica para el paciente. La liberación rápida y la absorción rápida y eficaz es particularmente importante para pacientes que padecen jaquecas.

La matriz de dosificación oral, el agente farmacéuticamente activo y el éster de ácidos grasos de sacarosa pueden añadirse a componentes adicionales para producir una película que contiene una cantidad eficaz del agente farmacéuticamente activo para aliviar una migraña y síntomas relacionados o actuar como profiláctico distribuido en la misma. Según esta invención, esta matriz de dosificación oral, cuando se incorpora en una película, puede comprender además una mezcla polimérica de polivinilpirrolidona y un alginato polimérico. Esta forma de dosificación sólida es de un tamaño adecuado para su inserción en la boca. En particular, esta forma de dosificación sólida es particularmente ventajosa para la administración de agentes antimigraña que funcionan, o bien uno o bien ambos, como profiláctico y un tratamiento de jaquecas.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa gráficamente los niveles en plasma frente al tiempo después de la administración resultante de tres formas de dosificación líquidas que no contienen potenciadores de la absorción con diferentes cantidades de dosificación de rizatriptán.

- 5 La figura 2 representa gráficamente los niveles en plasma frente al tiempo de rizatriptán después de la administración resultante de tres formas de dosificación líquidas que contienen la misma cantidad de rizatriptán y potenciadores de la absorción, en comparación con una forma de dosificación líquida que contiene la misma cantidad de rizatriptán y que no contiene potenciadores de la absorción.

10 La figura 3 representa gráficamente los niveles en plasma de rizatriptán frente al tiempo después de la administración de las formulaciones de los ejemplos 29 a 34.

Descripción detallada

Según esta invención, se proporciona una nueva matriz de administración para administrar agentes farmacéuticamente activos (también denominados compuestos activos) a un paciente por medio de la absorción selectiva a través de las membranas mucosas ubicadas en la boca. La absorción es el movimiento del fármaco hacia el torrente circulatorio. Esta invención constituye un matriz que puede incorporarse en una película. El término forma de dosificación oral deberá incluir formas de dosificación con película bucodispersables. Los términos forma de dosificación o unidad de dosificación deberán significar la combinación de la matriz, que comprende un agente activo farmacéutico y uno o más ésteres de ácidos grasos de sacarosa que tienen un HLB combinado de aproximadamente 8 a aproximadamente 16, preferiblemente de aproximadamente 9 a aproximadamente 16, con componentes adicionales para formar una forma de dosificación con película para su inserción en la boca de un paciente. Las formas de dosificación son preferiblemente solubles en agua. La forma de dosificación contiene una cantidad eficaz del agente farmacéuticamente activo distribuido en la misma. La forma de dosificación puede contener opcionalmente una mezcla polimérica de polivinilpirrolidona y un alginato polimérico. La forma de dosificación es un sólido que pueden moldearse hasta un tamaño adecuado para su inserción en la boca. Las formas de dosificación sólidas son una película (ODF). La inserción en la boca se produce preferiblemente mediante inserción sublingual o bucal que permite que el agente farmacéutico se administre al paciente de manera selectiva a través de la mucosa en la boca, sin pasar de ese modo por el sistema GI y permitiendo la administración eficaz de agentes farmacéuticos activos que generalmente provocan irritación GI o se vuelven inactivos en el sistema GI. Se sabe que los agentes antimigraña de la clase química triptanos provocan irritación GI y también se sabe que se vuelven al menos parcialmente inactivos por exposición GI. En algunos casos, la forma de dosificación se coloca encima de la lengua donde también puede tener lugar la absorción. Las formas de dosificación de esta invención actúan como dispositivo portador para transmitir los agentes farmacéuticamente activos a un paciente de manera rápida y eficaz.

Esta invención también se refiere a un procedimiento para mitigar jaquecas, cefaleas en brotes y síntomas relacionados de migraña y cefaleas en brotes en un paciente mediante la administración de la forma de dosificación unitaria oral en la boca del paciente. Los síntomas de migraña típicos son cefaleas dolorosas que pueden ser unilaterales y pulsátiles, que duran de 4 a 72 horas. Las quejas que los acompañan son náuseas y vómitos, y una sensibilidad intensificada a las luces brillantes (fotofobia) y al ruido (hiperacusia). Aproximadamente un tercio de las personas que experimentan migrañas consiguen un aura precedente, en el que un paciente puede sentir una luz extraña o un olor desagradable.

El agente farmacéuticamente activo es un agente antimigraña. Los agentes antimigraña son triptanos seleccionados del grupo que consiste en eletriptán, frovatriptán, sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán, rizatriptán y almotriptán, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los agentes activos usados en las formas de dosificación de esta invención incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una disolución del agente farmacéuticamente activo según la invención con una disolución de un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Estos agentes antimigraña están presentes en la forma de dosificación en una cantidad eficaz para combatir la migraña o bien tratando la jaqueca y los síntomas relacionados o bien previniendo la aparición de la jaqueca y los síntomas relacionados. Mediante la inserción de esta forma de dosificación en la boca del paciente, el agente farmacéutico se administra mediante la absorción selectiva a través del tejido de la mucosa oral del paciente. En otra realización de la presente invención, la forma de dosificación se coloca encima de la lengua. La absorción puede tardar desde aproximadamente 0,5 minutos hasta aproximadamente 15 minutos, preferiblemente de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 10 minutos, y más preferiblemente de 1 minuto a aproximadamente 5 minutos. La dosificación mediante película es preferiblemente de una vez o dos veces al día. La dosificación puede variar según la edad del paciente, la gravedad del estado y el agente activo particular.

Cuando el agente farmacéutico es un triptán, el triptán está presente en la forma de dosificación en la cantidad de desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg como la base. Cuando el agente farmacéutico es almotriptán, está presente en una cantidad de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 15 mg como la base.

Cuando el agente farmacéutico es rizatriptán, está presente en una cantidad de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 15 mg como la base. Cuando el agente farmacéutico es naratriptán, está presente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg como la base. Cuando el agente farmacéutico es zolmitriptán, está presente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 7,5 mg como la base.

5 Cuando el agente farmacéutico es sumatriptán, está presente en una cantidad de aproximadamente 3 a aproximadamente 100 mg como la base. Preferiblemente, el sumatriptán está presente desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 50 mg como la base, y más preferiblemente desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 25 mg como la base. Cuando el agente farmacéutico es frovatriptán, está presente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg como la base. Cuando el agente farmacéutico es eletriptán, está presente en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg como la base.

10 El término "triptán", tal como se usa en el presente documento, incluye compuestos diseñados alrededor de un anillo de indol, con actividad neurotrópica en la supresión del dolor por la migraña. Estos incluyen la forma de base libre de este compuesto y sus sales de este compuesto, así como todos los análogos, derivados y formas químicamente modificadas farmacológicamente aceptables, incluyendo sales de adición de ácido de los mismos. Además del cloruro, otras sales aceptables son el bromuro, el yoduro, el sulfúrico, el fosfato, el fosfato ácido, el lactato, el citrato, el tartarato, el salicilato, el succinato, el maleato, el gluconato, mesilato, y similares. También se incluyen sales de ácidos grasos de la forma "pares de iones lipófilos", tales como el laurato, dodeciloato, miristato, palmitato, estearato, coconoato, behinato, oleato, linoleato, linolenato, eicosapentaenoato, eicosahexaenoato, docosapentaenoato, docosahexaenoato, y eicosanoides en general. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas adicionales de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una disolución del compuesto según la invención con una disolución de un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de rizatriptán son sales de oxalato, succinato, clorhidrato y benzoato. En el tratamiento de migraña, un nivel de dosificación adecuado para el rizatriptán o sus sales farmacéuticamente aceptables es de desde aproximadamente 0,05 hasta 5 mg por kg como la base al día. En general, con respecto a rizatriptán, la película que forma la forma de dosificación unitaria contiene una cantidad de rizatriptán o sus sales farmacéuticamente aceptables, con cantidades de desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 25 mg como la base, siendo preferido de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 20 mg como la base, y siendo lo más preferido de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 15 mg como la base. En general, esta dosis unitaria variará dependiendo del tamaño y el peso del paciente y de la cantidad deseada por el médico para que sea eficaz para tratar y/o prevenir la aparición de jaquecas.

15 En una realización preferida de la presente invención, la forma de dosificación es una película soluble en agua que comprende la matriz y una mezcla polimérica de polivinilpirrolidona y un alginato polimérico. Preferiblemente, la película contiene desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 95% en peso de polivinilpirrolidona y desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 95% del alginato polimérico, estando ambos pesos basándose en el peso de la película. Esta película se forma a partir de una mezcla acuosa que contiene desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 95% en peso de polivinilpirrolidona y de desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 95% de la sal de alginato, estando ambos pesos basándose en el peso seco de la mezcla. La sal de alginato puede ser cualquier sal farmacéuticamente aceptable convencional, preferiblemente las sales de metales alcalinotérreos y más preferiblemente alginato de sodio. Tanto la polivinilpirrolidona como el alginato polimérico utilizados en la formación de esta película son solubles en agua. Se usa suficiente agua en la formación de la mezcla acuosa para disolver la polivinilpirrolidona y la sal de alginato.

20 La polivinilpirrolidona que se utiliza en la formación de la película tiene un peso molecular de desde aproximadamente 1×10^3 hasta aproximadamente 1×10^8 daltons y el alginato polimérico tiene un peso molecular de desde aproximadamente 1×10^3 hasta aproximadamente 1×10^7 daltons y una viscosidad de desde aproximadamente 400 cps hasta aproximadamente 900 cps medida en una disolución acuosa al 1% en peso. En una realización preferida de la presente invención, la forma de dosificación es una película soluble en agua que comprende la matriz y pululano. El pululano normalmente tiene un peso molecular de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 5.000.000 daltons y preferiblemente el pululano tiene un peso molecular de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 800.000 daltons.

25 La unidad de dosificación sólida oral con película tiene un área superficial de desde aproximadamente 0,25 cm² hasta aproximadamente 20 cm² y un peso de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, preferiblemente de desde aproximadamente 1 cm² hasta aproximadamente 10 cm² y un peso de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg. La película seca tiene un grosor de entre aproximadamente 0,01 mm y aproximadamente 5 mm, preferiblemente entre aproximadamente 0,05 mm y aproximadamente 2,5 mm. La película se disolverá en la cavidad bucal en de aproximadamente 0,25 minutos a aproximadamente 15 minutos, preferiblemente en de aproximadamente 0,5 minutos a aproximadamente 10 minutos.

30 En una realización, la composición farmacéutica es una película, y dicha película contiene preferiblemente uno o más potenciadores de la absorción en una cantidad de desde aproximadamente el 0,1% en peso hasta aproximadamente el 15% en peso de la película, más preferible, dicha película contiene un potenciador de la absorción en una cantidad de desde aproximadamente el 1% en peso hasta aproximadamente el 10% en peso de la

película.

En películas de liberación controlada, la razón de polivinilpirrolidona con respecto a alginato polimérico en la mezcla polimérica es de desde aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 1:3. Al seleccionar diferentes razones de polivinilpirrolidona con respecto a alginato polimérico, puede controlarse el tiempo de disolución de la película. Los tiempos de disolución notificados que ilustran el efecto de la razón de PVP con respecto a alginato polimérico para las películas están tabulados en la tabla 1. Cada tiempo de disolución representa el promedio de seis determinaciones. Los sujetos colocaron la película en sus bocas, ya sea bucal o sublingual, y se midió el tiempo hasta la disolución total.

Tabla 1. Características de la película - Disolución

Código de la muestra	A	B	C	D	E
Razón de PVP/alginato	5:1	4:1	3:1	1:2	1:3
Tiempo de disolución promedio (bucal, 2,5 cm ²)	4 min	6 min	9 min	17 min	26 min
Tiempo de disolución promedio (sublingual, 5 cm ²)	3,5 min	4,5 min	7 min	14 min	17 min

10 El procedimiento para preparar las películas de la tabla 1 se describe en los ejemplos 1 y 2. La razón de PVP con respecto a alginato polimérico se ajustó mediante las técnicas ilustradas en los ejemplos 2, 2A, 2B, 3 a 9. En la formación de la película, la polivinilpirrolidona y la sal de alginato polimérico se mezclan en una disolución acuosa y los otros materiales, incluyendo el agente farmacéuticamente activo y los potenciadores de la absorción, usados en la formación de la forma de dosificación de esta invención se mezclan en esta disolución.

15 Cuanto mayor sea el peso molecular de la polivinilpirrolidona, mayor será el tiempo de liberación del fármaco de las películas producidas de ese modo. Esto se ilustra en la tabla 3 y los ejemplos 7 y 8. El ejemplo 7 contiene una razón PVP:alginato de 2:1 y 0,1620 gramos de PVP K60 con un peso molecular de 337.000 daltons. El ejemplo 8 contiene una razón PVP:alginato de 2:1 y 0,1620 gramos de PVP K30 con un peso molecular de 44.000 a 54.000 daltons. El ejemplo 7 tiene un tiempo de liberación bucal de 11 minutos y 15 segundos y un tiempo de liberación sublingual de 9 minutos y 53 segundos. El ejemplo 8 tiene un tiempo de liberación bucal de 8 minutos y 44 segundos y un tiempo de liberación sublingual de 6 minutos y 34 segundos. La única diferencia entre las dos formulaciones es el peso molecular de PVP K60 de 337.000 daltons en comparación con el peso molecular de PVP K30 de 44.000 a 54.000 daltons.

25 De hecho, a medida que aumenta la razón de alginato polimérico con respecto a polivinilpirrolidona en la mezcla polimérica, también aumentará el tiempo de liberación a partir de la película que se forma. Al variar el peso molecular de la polivinilpirrolidona y la razón de la polivinilpirrolidona con respecto al alginato polimérico, puede obtenerse un tiempo de liberación de desde aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 1 hora o más.

30 Pueden incorporarse polímeros adicionales en la matriz como aditivos de control de la liberación. Los polímeros adicionales adecuados pueden seleccionarse del grupo que comprende hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y polietilenglicol, y polímeros similares. Preferiblemente, puede usarse hidroxietilcelulosa para disminuir la hidrofiliidad de la película y aumentar el tiempo de disolución hasta más de 25 minutos para las aplicaciones tanto bucal como sublingual. También puede incluirse hidroxipropilmetilcelulosa para disminuir la hidrofiliidad de la película y, al mismo tiempo, para disminuir el tiempo de disolución hasta el intervalo de 1-5 minutos. Las formulaciones que ilustran el efecto de control de la liberación de polímeros adicionales se encuentran en los ejemplos 9 a 13.

35 1. La forma de dosificación unitaria puede contener aditivos, agentes saborizantes, tensioactivos y adyuvantes farmacéuticamente aceptables conocidos. También pueden estar presentes plastificantes convencionales, tales como glicerol, en cantidades de hasta aproximadamente el 40%. Específicamente, pueden añadirse ejemplos de aditivos de control de la liberación, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa. Pueden estar presentes sabores convencionales, tales como aceite de menta, azúcar u otros edulcorantes naturales y artificiales y aromas naturales y artificiales, en la misma forma de composición de esta invención. Estos aditivos, agentes saborizantes, edulcorantes, plastificantes, tensioactivos y adyuvantes pueden incorporarse en la película añadiéndolos a o mezclándolos en la disolución acuosa que se usa para formar la película. En general, se desea que estos agentes estén presentes en la cantidad de desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 20%. La matriz de liberación controlada puede contener uno o más potenciadores de la absorción presentes en una cantidad de desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 20% basándose en el peso de la unidad de dosificación que es una película preferiblemente de desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 20%. La forma de dosificación unitaria comprende además un tensioactivo no iónico, el tensioactivo no iónico y el éster de ácidos grasos de sacarosa combinados tienen un HLB combinado de aproximadamente 8 a aproximadamente 17.

50 Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" designa la cantidad de fármaco o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o médica deseada de un paciente. Según esta invención, dependiendo del agente farmacéutico que se administra y la respuesta biológica o médica de un paciente deseada por el médico, la cantidad eficaz variará. En general, la cantidad de un agente farmacéuticamente activo administrado convencionalmente en otras formas de dosificación unitarias puede usarse y administrarse mediante la

forma de dosificación unitaria de esta invención. La dosis de agente farmacéuticamente activo puede ajustarse para tener en cuenta las diferencias en la absorción debido a la vía de administración diferente. El término “selectivo”, tal como se usa en el presente documento, significa que una parte importante del agente farmacéutico administrado pasa a través de las membranas mucosas de la boca en lugar de a través del tracto gastrointestinal.

5 El agente farmacéutico para su uso en la forma de dosificación unitaria oral de esta invención es un agente para el tratamiento o la prevención de jaquecas en un paciente. La cantidad que se presenta en la forma de dosificación de esta invención debe ser la cantidad que sea eficaz para tratar o prevenir una jaqueca. Puede usarse cualquier agente farmacéutico soluble en agua convencional para su uso para el tratamiento o la prevención de jaquecas en las cantidades que se usan convencionalmente en otras formas de dosificación orales. Los agentes para la migraña para su uso en la forma de dosificación unitaria oral de esta invención son triptanos y sus sales farmacéuticamente aceptables, y se prefieren rizatriptán, sumatriptán, zolmitriptán o sus sales farmacéuticamente aceptables. Estos agentes preferidos son agentes conocidos para su uso en combatir jaquecas. El agente especialmente preferido es rizatriptán o sus sales farmacéuticamente aceptables, lo más preferible la sal de benzoato.

15 La dosificación oral unitaria de esta invención contiene un potenciador de la permeación o penetración de la mucosa farmacéuticamente aceptable. Estos potenciadores de la permeación o penetración de la mucosa farmacéuticamente aceptables se incorporan en la película añadiéndolos a o mezclándolos en la disolución que se usa para formar la película. Estos potenciadores de la permeación o penetración de la mucosa farmacéuticamente aceptables están presentes en la cantidad total de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 20%, preferiblemente de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20%, más preferiblemente de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10%, y lo más preferiblemente de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 10% basándose en el peso de la forma de dosificación. Los potenciadores de la permeación o penetración de la mucosa farmacéuticamente aceptables se seleccionan de los ésteres de sacarosa, particularmente los ésteres de ácidos grasos de sacarosa saturados C12 a C20. Se incluye uno o más de un éster de ácidos grasos de sacarosa en la matriz, que es una película, en la que el HLB combinado de los ésteres de ácidos grasos de sacarosa tendrá un HLB de aproximadamente 8 a aproximadamente 16; preferiblemente de aproximadamente 9 a aproximadamente 16, y lo más preferiblemente de aproximadamente 9,5 a aproximadamente 16. Los ésteres de ácidos grasos de sacarosa preferidos se seleccionan del grupo que consiste en estearato de sacarosa, palmitato de sacarosa, laurato de sacarosa, behenato de sacarosa, oleato de sacarosa y erucato de sacarosa. La tabla 2 enumera los valores de HLB para ésteres de ácidos grasos de sacarosa y el contenido de monoéster.

30 Tabla 2. Valor de HLB de ésteres de ácidos grasos de sacarosa

ÉSTER	Nombre comercial	Valor de HLB	Contenido de monoéster
Estearato de sacarosa	S-070	<1	<1%
	S-170	1	1%
	S-270	2	10%
	S-370	3	20%
	S-370 Fine	3	20%
	S-570	5	30%
	S-770	7	40%
	S-970	9	50%
	D-1809		
	S-1170	11	55%
	D-1811		
	S-1570	15	70%
	D-1815		
S-1670	16	75%	
D-1816			
Palmitato de sacarosa	p-170	1	1%
	P-1570	15	70%
	D-1615		
	P-1670	16	80%
D-1616			
Laurato de sacarosa	L-195	1	1%
	L-595	5	30%
	LWA-1570	15	70%
	L-1695	16	80%
D-1216			
Behenato de sacarosa	B-370	3	20%
Oleato de sacarosa	O-170	1	1%
	OWA-1570	15	70%
Erucato de sacarosa	ER-190	1	0%
	ER-290	2	2%

Éster de sacarosa de ácidos grasos mixtos	POS-135	1	0%
-------------------------------------------	---------	---	----

El equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de un tensioactivo es una medida del grado en que es hidrófilo o lipófilo, determinado mediante el cálculo de los valores para las diferentes regiones de la molécula, tal como se describe por W. C. Griffin "Classification of Surface-Active Agents by 'HLB'", Journal of the Society of Cosmetic Chemists 1 (1949): 311. y W. C. Griffin "Calculation of HLB Values of Non-Ionic Surfactants", Journal of the Society of Cosmetic Chemists 5 (1954): 259. Se han sugerido otros métodos, en particular por J.T. Davies "A quantitative kinetic theory of emulsion type, I. Physical chemistry of the emulsifying agent", Gas/Liquid and Liquid/Liquid Interface. Proceedings of the International Congress of Surface Activity (1957): 426-438.

El HLB para una combinación de componentes con un valor de HLB diferente es mediante la siguiente fórmula:

$$\text{HLB para una combinación de componentes} = \frac{\sum_{i=1}^n (H_i \times A_i)}{\sum_{i=1}^n (A_i)}$$

en la que H_i es el valor de HLB de un componente individual y A_i es la cantidad de componente individual.

La matriz comprende además un tensioactivo no iónico seleccionado de uno o más de un polisorbato y éster de ácidos grasos de sorbitano.

El polisorbato útil en la presente invención se selecciona del grupo que consiste en monolaurato de polioxietileno (20)-sorbitano, monopalmitato de polioxietileno (20)-sorbitano, polioxietileno (20)-sorbitano y monooleato de polioxietileno (20)-sorbitano.

El éster de ácidos grasos de sorbitano útil en la presente invención se selecciona del grupo que consiste en monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, triestearato de sorbitano y monooleato de sorbitano.

La matriz de esta invención puede comprender además un potenciador de la absorción secundario seleccionado del grupo que consiste en glicerol, aceite de jengibre, cineol y terpenos. Las terpinas preferidas incluyen limoneno, cimeno, pineno, pelandreno, y similares.

La forma de dosificación unitaria oral de esta invención se produce mediante la formación de una disolución acuosa de la matriz y polivinilpirrolidona y el alginato polimérico. En la preparación de la película, la disolución acuosa que contiene polivinilpirrolidona y alginato de sodio se mezcla con el principio farmacéuticamente activo, plastificantes y aditivos, agentes saborizantes, adyuvantes farmacéuticamente aceptables. A continuación, se moldea por colada esta mezcla para dar películas mediante recubrimiento y secado, usando generalmente una máquina de recubrimiento y de moldeo por colada. Puede utilizarse cualquier medio convencional de moldeo por colada de las películas por medio de estas máquinas para llevar a cabo el procedimiento para la formación de las películas. La mezcla acuosa, que contiene la polivinilpirrolidona, el alginato de sodio, el principio farmacéuticamente activo, plastificantes, así como determinados aditivos, agentes saborizantes, adyuvantes farmacéuticamente aceptables deseables, se recubre sobre un revestimiento de liberación tal como una película de poliéster. Puede utilizarse cualquier revestimiento de liberación convencional para este fin. En general, el revestimiento de liberación tiene una superficie de silicona para facilitar la liberación de la película después del secado. Después de que la disolución acuosa que contiene la mezcla polimérica de polivinilpirrolidona y polímero de alginato se recubre sobre la superficie del revestimiento de liberación, el revestimiento de liberación recubierto se calienta hasta una temperatura para secar la disolución recubierta y permitir que la polivinilpirrolidona y el alginato formen una película polimérica con el agente farmacéuticamente activo dispersado en la misma, preferiblemente dispersado de manera uniforme en la misma. En general, el secado puede tener lugar a desde aproximadamente 60° hasta 80°C o mayor dependiendo del grosor de la película deseada. El tiempo de secado puede oscilar entre 10 minutos y 4 horas. El secado y la formación de las películas de polivinilpirrolidona y polímero de alginato de sodio pueden llevarse a cabo mediante medios convencionales. Una vez que se seca la película, la película se troquea en tamaños convencionales y se retira del revestimiento de liberación para producir la forma de dosificación unitaria oral. En general, para su uso oral, la dosificación en la forma de la película tiene un área superficial de desde aproximadamente 0,25 cm² hasta aproximadamente 20 cm² y un peso de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, preferiblemente desde aproximadamente 1 cm² hasta aproximadamente 10 cm² y un peso de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg y un grosor de desde aproximadamente 0,1 mm hasta aproximadamente 5 mm.

Existen tres tipos principales de saborizantes usados en alimentos y útiles en esta invención, bajo las definiciones aceptadas en la Unión Europea y Australia:

disolución fue uniforme. Con el mezclado de estos, se añadieron 0,245 gramos de la “disolución de base” anterior, 0,0513 gramos de benzoato de rizatriptán (14,53 mg de benzoato de rizatriptán es equivalente a 10 mg de base de rizatriptán) y 0,025 gramos de aspartamo, como agente enmascarante del gusto. Garantizar el mínimo atrapamiento de aire en la disolución durante el mezclado. A continuación, se desgasificó la mezcla viscosa final en una cámara de vacío hasta que quedó libre de burbujas de aire. Esta mezcla viscosa ya estaba lista para el moldeo por colada en húmedo para dar películas en la máquina de recubrimiento/secado. El procedimiento de fabricación de la película se describe a continuación.

Se usó la máquina de recubrimiento/secado de películas (Werner Mathis AG) para moldear por colada las películas. Dependiendo de la fórmula, la máquina se calentó en primer lugar hasta una temperatura específica que oscilaba entre 40°-80°C o mayor si era necesario. El grosor de la película húmeda, el ajuste del espacio entre la rasqueta y la parte superior de la superficie del revestimiento de liberación se ajustó a 1 mm para la aplicación bucal y a 2 mm para la aplicación sublingual, tal como se ajusta mediante el dial micrométrico. Se vertió la mezcla viscosa desgasificada del recipiente de disolución a través de la sección transversal del revestimiento de liberación estirado que se estiró con fuerza para formar una superficie plana lisa. Cuando estaba lista para el recubrimiento, se hizo pasar lentamente la rasqueta a lo largo de la disolución de recubrimiento que extendería la disolución de manera uniforme para formar una película de grosor uniforme. Se introdujo inmediatamente la película húmeda moldeada por colada sobre el revestimiento de liberación en el compartimento de secado de la máquina ajustado a 80°C. Dependiendo del grosor de la película seca y su aplicación, el tiempo de secado a 80°C para la película de 0,1 mm para aplicación bucal fue de aproximadamente 20 minutos. El tiempo de secado para la película de grosor de 0,2 mm para aplicación sublingual sería el doble o alrededor de 40 minutos.

A continuación, se troquelaron las películas secadas para dar un tamaño de 5 cm² con ambos grosores de 0,1 y 0,2 mm. Cada 5 cm² de la película de 0,1 mm objetivo pesarían alrededor de 50 mg con 5 mg de benzoato de rizatriptán. Los mismos 5 cm² de la película de 0,2 mm objetivo pesarían 100 mg y contendrían 10 mg de benzoato de rizatriptán.

Ejemplo 2A

Película de PVP/alginate 4:1

Se mezclaron 1,20 gramos de polivinilpirrolidona al 20% (PVP K90, P.M. = 1,0-1,5 x 10⁶) en agua y 3,0 gramos de alginato de sodio de alta viscosidad al 2,0% (Kelvis, viscosidad = 760 cps en disolución al 1%) en agua hasta que la disolución fue uniforme. Con el mezclado de estos, se añadieron 0,245 gramos de la “disolución de base” anterior, 0,0513 gramos de benzoato de rizatriptán (14,53 mg de benzoato de rizatriptán es equivalente a 10 mg de base de rizatriptán) y 0,025 gramos de aspartamo, como agente enmascarante del gusto. Garantizar el mínimo atrapamiento de aire en la disolución durante el mezclado. A continuación, se desgasificó la mezcla viscosa final en una cámara de vacío hasta que quedó libre de burbujas de aire. Esta mezcla viscosa ya estaba lista para el moldeo por colada en húmedo para dar películas en la máquina de recubrimiento/secado. El procedimiento de fabricación de la película es tal como se describió anteriormente.

Cada 5 cm² de la película de 0,1 mm objetivo pesarían alrededor de 50 mg con 5 mg de benzoato de rizatriptán. Los mismos 5 cm² de la película de 0,2 mm objetivo pesarían 100 mg y contendrían 10 mg de benzoato de rizatriptán.

Ejemplo 2B

Película de PVP/alginate 5:1

Se mezclaron 1,50 gramos de polivinilpirrolidona al 20% (PVP K90, P.M. = 1,0-1,5 x 10⁶) en agua y 3,0 gramos de alginato de sodio de alta viscosidad al 2,0% (Kelvis, viscosidad = 760 cps en disolución al 1%) en agua hasta que la disolución fue uniforme. Con el mezclado de estos, se añadieron 0,245 gramos de la “disolución de base” anterior, 0,0513 gramos de benzoato de rizatriptán (14,53 mg de benzoato de rizatriptán es equivalente a 10 mg de base de rizatriptán) y 0,025 gramos de aspartamo, como agente enmascarante del gusto. Garantizar el mínimo atrapamiento de aire en la disolución durante el mezclado. A continuación, se desgasificó la mezcla viscosa final en una cámara de vacío hasta que quedó libre de burbujas de aire. Esta mezcla viscosa ya estaba lista para el moldeo por colada en húmedo para dar películas en la máquina de recubrimiento/secado. El procedimiento de fabricación de la película es tal como se describió anteriormente.

A continuación, se troquelaron las películas secadas para dar un tamaño de 5 cm² con ambos grosores de 0,1 y 0,2 mm. Cada 5 cm² de la película de 0,1 mm objetivo pesarían alrededor de 50 mg con 5 mg de benzoato de rizatriptán. Los mismos 5 cm² de la película de 0,2 mm objetivo pesarían 100 mg y contendrían 10 mg de benzoato de rizatriptán.

Ejemplo 3

Película de PVP/alginate 2:1

Se mezclaron juntos 0,80 gramos de PVP K90 al 20% en agua y 4,0 gramos de Kelvis al 2,0% en agua. Mientras

todavía se mezclaba, se añadieron 0,245 gramos de la “disolución de base”, 0,0513 gramos de benzoato de rizatriptán y 0,025 gramos de aspartamo. A continuación, se desgasificó la mezcla viscosa resultante en una cámara de vacío hasta que quedó libre de burbujas de aire para su uso en moldeo por colada de la película. El procedimiento de fabricación de la película fue el mismo que en el ejemplo 2 anterior.

5 Ejemplo 4

Película de PVP/alginate 1:1

En primer lugar, se mezclaron juntos 0,60 gramos de PVP K90 al 20% en agua y 6,0 gramos de Kelvis al 2,0% en agua y luego con 0,245 gramos de “disolución de base”, 0,0513 gramos de benzoato de rizatriptán y 0,025 gramos de aspartamo. Se mezcló la mezcla hasta que fue uniforme y se desgasificó en una cámara de vacío hasta que quedó libre de burbujas para el moldeo por colada de la película. El procedimiento de fabricación de la película fue el mismo que en el ejemplo 2 anterior.

Ejemplo 5

Película de PVP/alginate 1:2

En primer lugar, se mezclaron juntos 0,40 gramos de PVP K90 al 20% en agua y 8,0 gramos de Kelvis al 2,0% en agua y luego con 0,2450 gramos de “disolución de base”, 0,0513 gramos de benzoato de rizatriptán y 0,0250 gramos de aspartamo. Se mezcló la mezcla hasta que fue uniforme y se desgasificó en una cámara de vacío hasta que quedó libre de burbujas para el moldeo por colada de la película. El procedimiento de fabricación de la película fue el mismo que en el ejemplo 2 anterior.

Ejemplo 6

20 Película de PVP/alginate 1:3

En primer lugar, se mezclaron juntos 0,30 gramos de PVP K90 al 20% en agua y 9,0 gramos de Kelvis al 2% en agua y luego con 0,245 gramos de “disolución de base”, 0,0513 gramos de benzoato de rizatriptán y 0,025 gramos de aspartamo. A continuación, se usó la mezcla desgasificada para el moldeo por colada de la película. El procedimiento de fabricación de la película fue el mismo que en el ejemplo 2 anterior.

25 Ejemplo 7

Película de PVP K60/alginate 2:1

En primer lugar, se mezclaron juntos 0,46 gramos de PVP K60 al 35% (P.M. = 337.000) en agua y 1,0 gramo de alginate de sodio de baja viscosidad al 8% (Manugel LBA) en agua. Esto se siguió por la adición de 0,245 gramos de “disolución de base”, 0,0513 gramos de benzoato de rizatriptán y 0,025 gramos de aspartamo. A continuación, se usó la mezcla desgasificada para el moldeo por colada de la película. El procedimiento de fabricación de la película fue el mismo que en el ejemplo 2 anterior.

Ejemplo 8

Película de PVP K30/alginate 2:1

35 En primer lugar, se mezclaron juntos 0,27 gramos de PVP K30 al 60% (P.M.= 44.000 - 54.000) en agua y 1,0 gramo de Manugel LBA al 8% en agua. Esto se siguió por la adición de 0,245 gramos de “disolución de base”, 0,0513 gramos de benzoato de rizatriptán y 0,025 gramos de aspartamo. A continuación, se usó la mezcla desgasificada para el moldeo por colada de la película. El procedimiento de fabricación de la película fue el mismo que en el ejemplo 2 anterior.

Ejemplo 9

40 Película de PVP/alginate y HEC 1:1

En primer lugar, se mezclaron juntos 0,60 gramos de PVP K90 al 20% en agua, 0,75 gramos de Manugel LBA al 8% en agua y 3,0 gramos de hidroxietilcelulosa de alta viscosidad al 2% (Natrosol 250H) en agua hasta que se formó una disolución uniforme. Esto se siguió por la adición con mezclado de 0,245 gramos de “disolución de base”, 0,0513 gramos de benzoato de rizatriptán y 0,025 gramos de aspartamo. A continuación, se usó la mezcla desgasificada para el moldeo por colada de la película. El procedimiento de fabricación de la película fue el mismo que en el ejemplo 2 anterior.

Ejemplo 10

Película de PEG de P.M. alto/alginate y HEC

Se mezclaron 2,0 gramos de polietilenglicol al 4% (Polyox WSR 205, P.M. = 600000) en agua, 2,7 gramos de

Natrosol 250H al 2% en agua y 1,35 gramos de Manugel LBA al 8% en agua con 0,245 gramos de “disolución de base”, 0,0513 gramos de benzoato de rizatriptán y 0,025 gramos de aspartamo. A continuación, se usó la mezcla desgasificada para el moldeo por colada de la película. El procedimiento de fabricación de la película fue el mismo que en el ejemplo 2 anterior.

5 Ejemplo 11

Película de HPMC/PVP/alginato

Se mezclaron 1,66 gramos de hidroxipropilmetilcelulosa al 6% (Methocel K100, P.M.) en agua, 0,5 gramos de K90 PVP al 20% en agua y 0,5 gramos de Manugel LBA al 8% en agua con 0,245 gramos de “disolución de base”, 0,0513 gramos de benzoato de rizatriptán y 0,025 gramos de aspartamo. A continuación, se usó la mezcla desgasificada para el moldeo por colada de la película. El procedimiento de fabricación de la película fue el mismo que en el ejemplo 2 anterior.

Ejemplo 12

Película de HPMC/PVP/alginato

Se mezclaron 0,66 gramos de hidroxipropilmetilcelulosa al 6% (Methocel K100, P.M.) en agua, 0,60 gramos de K90 PVP al 20% en agua y 1,00 gramo de Manugel LBA al 8% en agua con 0,245 gramos de “disolución de base”, 0,0513 gramos de benzoato de rizatriptán y 0,025 gramos de aspartamo. A continuación, se usó la mezcla desgasificada para el moldeo por colada de la película. El procedimiento de fabricación de la película fue el mismo que en el ejemplo 2 anterior.

Ejemplo 13

20 Película de HPMC/PVP/alginato

Se mezclaron 0,66 gramos de hidroxipropilmetilcelulosa al 6% (Methocel K100, P.M.) en agua, 0,80 gramos de K90 PVP al 20% en agua y 0,50 gramos de Manugel LBA al 8% en agua con 0,245 gramos de “disolución de base”, 0,0513 gramos de benzoato de rizatriptán y 0,025 gramos de aspartamo. A continuación, se usó la mezcla desgasificada para el moldeo por colada de la película. El procedimiento de fabricación de la película fue el mismo que en el ejemplo 2 anterior.

Resultados para la disolución en la boca para los ejemplos 2-13

Estudio de retención *in vivo* usando película oral

Se aplicó 2,5 cm² de película que tenía un grosor de 0,02 cm debajo de la lengua a 6 voluntarios sanos. Entonces, se midió el tiempo de retención de la película en la boca sin tragar ni beber.

30 Los dos sitios aplicados fueron el área sublingual y el área bucal en la boca. Cada sitio se usó para medir la retención de la película individual. El tiempo de disolución promedio (en minutos) de cada ejemplo se mostró en la tabla 3 a continuación. Además, en la tabla a continuación también se enumeran el aspecto y las características físicas de las películas de los ejemplos.

Tabla 3. Tiempo de disolución promedio de las películas

Ejemplo	2	3	4	5	6	7	8
Película bucal	8 min y 56 s	15 min y 68 s	16 min y 33 s	17 min y 31 s	26 min y 36 s	11 min y 15 s	8 min y 44 s
Película sublingual	6 min y 66 s	N/A	13 min y 21 s	14 min y 34 s	16 min y 58 s	9 min y 53 s	6 min y 34 s
Aspecto de la película secada	de color ámbar claro, translúcida	opaca	translúcida	translúcida			

35

Ejemplo	9	10	11	12	13
Bucal	5 min y 23 s	2 min y 35 s	5 min y 10 s	2 min y 25 s	2 min y 12 s
Sublingual	4 min y 14 s	2 min y 55 s	3 min y 15 s	2 min y 10 s	1 min y 55 s
Aspecto de la película secada	translúcida	translúcida	translúcida, de color pajizo	translúcida, de color pajizo	translúcida, de color pajizo

Los siguientes son métodos de fabricación de comprimidos bucodispersables (ODT, *Orally Disintegrating Tablets*), no según la presente invención.

ES 2 813 105 T3

Método A (ejemplos de referencia 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21 y 22)

1. Disolver 8 g de éster de sacarosa HLB11 (S-1170) y 3 g de éster de sacarosa HLB5 (S-570) con 20 ml de alcohol isopropílico en un baño de agua a 60C. Luego mezclar con 5 g de Tween-80 y 1 g de Span-80.
- 5 2. Mezclar 2,5 g de aceite de jengibre y 1 g de aceite de menta con la disolución anterior para dar lugar a la disolución A
3. Preparar una disolución de PVP K30 disolviendo 5 g con 100 ml de agua desionizada
4. Mezclar 684 g de manitol y 180 g sacarosa para dar lugar al polvo B
5. En una granuladora de lecho fluidizado, pulverizar en el polvo B con la disolución A y disoluciones de PVP K30.
- 10 6. Continuar con el secado de la mezcla resultante en la granuladora de lecho fluidizado durante 20 minutos hasta que se seque por completo. Hacer pasar la granulación secada a través de un tamiz de malla 20.
7. Hacer pasar 100 g de benzoato de rizatriptán, 5 g de CMS-Na, 0,5 g de aspartamo y 5 g de estearato de magnesio a través de un tamiz de malla 60 y luego mezclarlos con los gránulos secos anteriores para producir la granulación final para la elaboración de comprimidos.
- 15 8. Usar una máquina de comprimidos equipada con punzones de cara plana de 9 mm para elaborar los comprimidos, pesando cada uno 100 mg.

Método B (ejemplo de referencia 18)

1. Disolver 8 g de éster de sacarosa HLB11 (S-1170) y 3 g de éster de sacarosa HLB5 (S-570) con 20 ml de alcohol isopropílico en un baño de agua a 60C. Luego mezclar con 5 g de Tween-80 y 1 g de Span-80.
- 20 2. Mezclar 2,5 g de aceite de jengibre y 1 g de aceite de menta con la disolución anterior para dar lugar a la disolución A
3. Preparar una disolución de PVP K30 disolviendo 5 g con 100 ml de agua desionizada
4. Preparar 684 g de manitol y 180 g de sacarosa para dar lugar al polvo B
5. Añadir 50 g de benzoato de rizatriptán al polvo B
6. Preparar la granulación mezclando la disolución A y la disolución de PVP K30 con el polvo B.
- 25 7. Se tamizó la masa húmeda a través de un tamiz de malla 20 y se secó a 60°C durante 1,5-3 horas. A continuación, se hicieron pasar las partículas secas a través de un filtro de malla 20 para preparar gránulos secos.
8. Hacer pasar 50 g de benzoato de rizatriptán, 5 g de CMS-Na, 0,5 g de aspartamo y 5 g de estearato de magnesio a través de un tamiz de malla 60 y luego mezclarlos con los gránulos secos anteriores.
- 30 9. Usar una máquina de comprimidos equipada con punzones de cara plana de 9 mm para comprimir la granulación final para dar comprimidos, pesando cada uno 100 mg.

La tabla 4 proporciona las formulaciones de comprimidos para los ODT elaborados mediante los procedimientos anteriores. La tabla 5 presenta los tiempos de disolución, el tiempo en el que los ODT se disolvieron por completo, en la cavidad bucal para estos comprimidos. Todos los comprimidos se disolvieron en la cavidad bucal en menos de 3 minutos y 30 segundos.

- 35 La tabla 6 proporciona el perfil de disolución para los comprimidos usando el procedimiento oficial de la USP usando la prueba de disolución con el aparato 2 de la USP en agua a 37°C y una rotación de paletas de 50 rpm. En la prueba de disolución con el aparato 2 de la USP, todos los comprimidos tardaron más de 5 minutos para su disolución completa, con algunos comprimidos, ejemplos de referencia 14-18, que no se disolvieron por completos a los 30 minutos. En la prueba de la USP, el porcentaje de disolución se determinó midiendo la cantidad de rizatriptán en disolución.
- 40

Tabla 4. Formulación de comprimidos bucodispersables de los ejemplos de referencia 14 a 22

Ejemplo de ref.	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Benzoato de rizatriptán	10	10	10	10	10	10	10	20	10
S-1170		0,4	0	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	1,6
S-570		0,2		0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,6
Tween 80	1	0,3		0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1

Span 80	0,7	0,05		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
Aceite de jengibre	0,25	0,25		0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,5
Aspartamo	0,04	0,04		0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,08
Aceite de menta	0,10	0,10		0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,2
CMC-Na	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
PVP K30	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Manitol/Sacarosa (3:1)	86,41	87,26	88,5	86,41	86,41	186,41	86,41	76,41	84,32
Estearato de Mg	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Peso del comprimido, mg	100	100	100	100	100	200	100	100	100
Grosor (cm)	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,16	0,22	0,14	0,14
Diámetro (cm)	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
suma de tensioactivo (%)	1,7	0,95	0	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	3,4
HLB del sistema de tensioactivos	10,59	10,72	---	10,72	10,72	10,72	10,72	10,72	10,72

Tabla 5. Tiempo de disolución en la cavidad bucal de ODT

Ejemplo de ref.	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Tiempo de disolución oral (aprox. min)	3 min y 06 s	3 min y 23 s	3 min y 07 s	3 min y 01 s	2 min y 40 s	2 min y 46 s	3 min y 08 s	2 min y 23 s	3 min y 09 s

Tabla 6. Resultado de la prueba de disolución para ODT (en agua, 37°C, 50 rpm)

Ejemplo de ref.		14	15	16	17	18	19	20	21	22
Prueba	Tiempo (min)	% disuelto	%	%	%	%	%	%	%	%
Disolución	2	22,31	45,65	32,30	21,54	23,32	36,06	25,06	11,53	24,50
	5	44,38	77,61	77,08	54,98	58,60	64,66	42,87	34,95	48,81
	8	60,71	81,62	76,90	77,73	89,47	98,40	69,72	60,04	74,46
	15	65,86	79,94	84,06	87,17	96,17	117,80	76,63	67,39	82,64
	30	78,94	81,58	81,29	91,93	94,08	117,77	95,97	68,22	100,52

Estudio farmacocinético usando formulaciones de dosificación líquidas

5 Se proporcionaron cada una de las disoluciones descritas en la tabla 7, no según la presente invención, a un grupo de seis adultos mediante el protocolo proporcionado en la tabla 8. Se midieron los niveles en sangre de rizatriptán en intervalos seleccionados mediante un procedimiento de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas.

10 Las muestras MG100, MG050 y MG033 no contenían ésteres de ácidos grasos de sacarosa. MG033A contenía el 0,7% de ésteres de ácidos grasos de sacarosa que tenían un HLB combinado de 6,71. MG033B contenía el 0,7% de ésteres de ácidos grasos de sacarosa que tenían un HLB combinado de 10,71. MG033C contenía el 0,7% de ésteres de ácidos grasos de sacarosa que tenían un HLB combinado de 9,36 y también contenía los tensioactivos Span 80 y Tween 80, así como aceite de jengibre que inherentemente contenía una pequeña cantidad de cineol.

15 Los datos contenidos en la tabla 9 e ilustrados gráficamente en las figuras 1 y 2 demuestran que la concentración de rizatriptán en plasma es la más alta en las formas de dosificación líquidas que contienen rizatriptán y uno o más ésteres de ácidos grasos de sacarosa que tienen un HLB combinado de aproximadamente 8 a aproximadamente 16. MG033A - C tienen la misma cantidad de rizatriptán como principio activo y se administraron idénticas dosis de cada una. La $C_{máx}$ es mayor para las disoluciones MG033B y MG033C de la invención en comparación con MG033 de control (sin potenciador de la absorción) y MG033A (con potenciador de la absorción y un HLB de 6,71). El tiempo tras la dosis hasta la concentración máxima en sangre de rizatriptán ($T^{máx}$) es mucho más corto para MG033C que para MG033 y MG033A. Los valores del área bajo la curva (AUC) para las disoluciones MG033B y MG033C de la invención son mucho más grandes que aquellos de MG033 y MG033A. El área bajo la curva para las composiciones MG033B y C de la invención es significativamente mayor que el AUC para MG100 (sin potenciador de la absorción) que contiene tres veces la cantidad de rizatriptán que las composiciones de la invención. El AUC para los comprimidos (tabla 9) para los ODT comerciales y el comprimido tragable es menor que la fórmula MG033A y MG033B de la invención. Esto es particularmente notable en que la dosis de base de rizatriptán para las dos formulaciones de comprimidos es de 10 mg mientras que la dosis para MG033A y MG033B es de 6,88 mg de base de rizatriptán. Se encontró inesperadamente que la dosificación o liberación del agente activo a lo largo de un

- 5 periodo de tiempo dio como resultado niveles en plasma de AUC y picos mayores. El método de administración preferido del agente activo sería la liberación a lo largo de un periodo de tiempo. Un método de tratamiento preferido libera el agente activo a lo largo de un periodo de tiempo de desde aproximadamente 0,25 minutos hasta aproximadamente 15 minutos. Un método de tratamiento más preferido libera el agente activo a lo largo de un periodo de tiempo de desde aproximadamente 0,5 minutos hasta aproximadamente 10 minutos. Se cree que al menos una fracción del 1% al 80% o mayor del fármaco (F1) se administra a y absorbe por la mucosa oral y se absorbe de manera sistémica, y una segunda fracción de más del 1% al 80% se administra a y se absorbe a lo largo de toda la longitud del esófago y del tracto gastrointestinal (TGI). En la que la primera fracción (F1) da como resultado una rápida aparición de la acción y una biodisponibilidad mejorada.
- 10 En la que la segunda fracción (F2) da como resultado una mayor duración de la acción y una biodisponibilidad mejorada. En la que F1 y F2 combinadas da como resultado una biodisponibilidad mejorada tal como se observa en los estudios.

Tabla 7. Formulaciones de dosificación líquida

Grupos	Grupo A			Grupo B		
	Ej. de ref. 23 MG100	Ej. de ref. 24 MG050	Ej. de ref. 25 MG033	Ej. de ref. 26 MG033A	Ej. de ref. 27 MG033B	Ej. de ref. 28 MG033C
Componentes	%	%	%	%	%	%
Benzoato de rizatriptán	4,0	2,0	1,333	1,333	1,333	1,333
S-1170 (HLB 11)	--	--	--	0,20	0,60	0,80
S-970 (HLB 9)	--	--	--	--	0,10	--
S-570 (HLB 5)	--	--	--	0,50	--	0,30
Tween 80 (HLB 15)	--	--	--	--	--	0,50
Span 80 (HLB 4,3)	--	--	--	--	--	0,10
Aceite de jengibre	--	--	--	--	--	0,25
Etanol	--	--	--	5,00	5,00	5,00
Glicerol	--	--	--	5,00	5,00	5,00
Aspartamo	--	--	--	0,02	0,02	0,02
Aceite de menta	--	--	--	0,10	0,10	0,10
Agua desionizada	c.s.p. 100 ml	c.s.p.100 ml	c.s.p.100 ml	c.s.p.100 ml	c.s.p.100 ml	c.s.p.100 ml
HLB (suma) para ésteres de sacarosa				6,71 (0,7)	10,71 (0,7)	9,36 (0,7)
HLB (suma) para todos los potenciadores				6,71 (0,7)	10,71 (0,7)	10,72 (1,7)

Tabla 8. Protocolo de dosificación

Grupo	Formulación	Dosis	Administración
A	MG100	0,025 ml por cada minuto	10 min (1 mg/min)
	MG050		20 min (0,5 mg/min)
	MG033		30 min (0,33 mg/min)
B	MG033A	0,025 ml por cada minuto	30 min (0,33 mg/min)
	MG033B		
	MG033C		

- 15 La base total de rizatriptán administrada a cada sujeto en el grupo A y el grupo B de la tabla 8 fue de 6,88 mg.

Tabla 9. Parámetros farmacocinéticos

Fórmula de prueba	Parámetros farmacocinéticos (n = 6 para disolución, n = 27 para oral)				
	C _{máx.} (ng/ml)	T _{máx.} (h)	T _{1/2} (hora)	AUC ₀₋₂ (ng/ml*h)	AUC _{0-∞} (ng/ml*h)

Grupo A	MG100	23,22	1,25	2,59	47,15	82,89
	MG050	14,61	1,71	2,52	28,91	57,78
	MG033	18,88	1,42	3,09	18,91	73,24
Grupo B	MG033A	17,24	1,92	3,60	16,86	69,92
	MG033B	27,08	2,08	2,52	24,82	97,12
	MG033C	38,63	1,63	2,00	36,79	132,33
Oral* (10 mg)	ODT	20,94	1,58	N/A	18,83	66,13
	Comprimido	27,29	0,84	N/A	30,03	69,88

* Adaptado de Swan *et al.*, J Clin Pharmacol 2006; 46: 172-178.

5 Un estudio aleatorizado, de dosis única, con grupos cruzados de tres periodos, de un solo centro en humanos diseñado para comparar los perfiles farmacocinéticos de seis (6) formulaciones de ODF de rizatriptán diferentes administradas por vía sublingual. Todos los ODF contenían 14,53 mg de benzoato de rizatriptán (equivalente a 10 mg de rizatriptán), aunque variaban en sus diseños de película de ODF. Se preseleccionaron un total de dieciocho (18) mujeres sanas en el estudio. Los sujetos se asignaron al azar o bien en el grupo A o bien en el grupo B, con nueve (9) sujetos en cada grupo. En cada uno de los tres periodos de dosificación, cada sujeto recibió uno (1) de los tres (3) prototipos de ODF de rizatriptán diferentes: el ejemplo 29, el ejemplo 30 y el ejemplo 31 para los sujetos del grupo A y el ejemplo 32, el ejemplo 33 y el ejemplo 34 para los sujetos del grupo B. La secuencia de las tres (3) formulaciones proporcionadas se organizó según un esquema de aleatorización. El periodo de reposo farmacológico entre cada periodo de dosificación fue de 72 horas.

15 Antes de la dosificación, todos los sujetos ayunaron durante la noche o durante al menos 8 horas, y ayunaron adicionalmente durante 4 horas adicionales después de la dosificación. En el plazo de 2 horas antes y 2 horas después de la dosificación, los sujetos del estudio se abstuvieron de beber agua. Se requirió a los sujetos que tomaran bebidas o alimentos que contienen cafeína al menos 3 días antes del estudio y durante todo el periodo del estudio. Se proporcionaron comidas convencionales a los sujetos durante el día de la dosificación en cada periodo.

Todos los prototipos de ODF de rizatriptán para su uso en este estudio farmacocinético (PK) se fabricaron y suministraron según las pautas de *Buenas Prácticas de Fabricación* (BPF).

20 Las seis (6) muestras de suministro del estudio, designadas como ejemplo 29, ejemplo 30, ejemplo 31, ejemplo 32, ejemplo 33 y ejemplo 34, se prepararon todas para contener 14,53 mg de benzoato de rizatriptán (equivalente a 10 mg de rizatriptán). Estas formulaciones de ODF, sin embargo, se formularon para comprender diferentes componentes de formación de la película y diseños de textura de la película. Las muestras de suministro del estudio del ejemplo 30, el ejemplo 31, el ejemplo 32 y el ejemplo 33, que consistían en el 10% de benzoato de rizatriptán, se prepararon en dos láminas idénticas de la película de ODF en un tamaño de 5 cm² por lámina o 10 cm² en total (145 mg como el peso total). El ejemplo 29 (el 14,5% de benzoato de rizatriptán) también se preparó en dos (2) láminas de la película de ODF en un tamaño de 3,45 cm² por lámina o 6,9 cm² en total (100 mg en peso). El ejemplo 34 (el 14,5% de benzoato de rizatriptán) se elaboró en una sola lámina de la película de ODF en un tamaño de 5 cm² (100 mg en peso). Las composiciones y los tamaños de la formulación de las seis (6) formulaciones de ODF se muestran en las tablas 10 y 11.

30 Tabla 10. Formulaciones de películas bucodispersables (ODF) de rizatriptán

ODF	Ejemplo 29	Ejemplo 30	Ejemplo 31
Tamaño de película objetivo:	100 mg/6,9 cm ²	145 mg/10 cm ²	145 mg/10 cm ²
Componentes	mg	mg	mg
Benzoato de rizatriptán	14,50	14,53	14,53
Pululano	69,29	109,61	110,34
Goma garrofín	0,00	0,00	0,00
PVP-K90	0,00	0,00	0,00
Alginato de Na (Manugel)	0,00	0,00	0,00
Sucralosa	1,00	1,45	1,45
Glicerol	8,00	11,62	11,62
S1170	4,00	4,36	4,36
Tween 80	2,00	2,18	2,18
Span 80	0,40	0,36	0,36

Aceite de menta	0,30	0,44	0,44
Mentol	0,50	0,73	0
FD&C Green n.º 3	0,0100	0,0145	0,0145
Peso de la película (mg)	100,00	145,30	145,30

Tabla 11. Formulaciones de películas bucodispersables de rizatriptán

ODF	Ejemplo 32	Ejemplo 33	Ejemplo 34
Tamaño de película objetivo:	145 mg/10 cm ²	145 mg/10 cm ²	100 mg/5 cm ²
Componentes	mg	mg	mg
Benzoato de rizatriptán	14,5	14,53	14,54
Pululano	108,9	0,00	34,25
Goma garrofín	0,73	0,00	0,00
PVP-K90	0,00	86,87	0,00
Alginato de Na (Manugel)	0,00	22,74	35,00
Sucralosa	1,45	1,45	1,00
Glicerol	11,62	11,62	8,00
S1170	4,36	4,36	4,00
Tween 80	2,18	2,18	2,00
Span 80	0,36	0,36	0,40
Aceite de menta	0,44	0,44	0,30
Mentol	0,73	0,73	0,50
FD&C Green n.º 3	0,0145	0,0145	0,01
Peso de la película (mg)	145,3	145,30	100,00

Dosificación y administración

5 Todas las muestras del estudio de los prototipos de ODF se administraron a los sujetos del estudio como aplicaciones de dosis única al área sublingual. Las muestras de ODF de los ejemplos 29 a 33 se administraron apilando juntas dos láminas de la película de ODF. Se aplicó el ODF del ejemplo 34 como una sola lámina. A los sujetos se les administró el ODF por vía sublingual sin agua, y no se les permitió beber agua en el plazo de 2 horas antes y 2 horas después de la dosificación. Durante la administración del fármaco, se les pidió a todos los sujetos que hicieran todo lo posible para mantener la película de ODF debajo de la lengua y evitar lamer la película, y no tragar saliva hasta que se disolviera la película.

10 Muestreo de sangre y análisis farmacocinéticos

Recogida de muestras biológicas

15 Durante cada periodo del estudio, se recogieron 5 ml de muestras de sangre completa en el momento designado: 0 (antes de la dosis), 15, 30 y 45 minutos, 1, 1,33, 1,67, 2, 3, 4, 6, 8 y 12 horas después de la dosificación. El tiempo de muestreo podría variar dentro de ± 2 minutos en los puntos de tiempo mencionados anteriormente. Las muestras de sangre se almacenaron en un baño de agua helada después de su recogida. En el plazo de 5 minutos después del muestreo, se centrifugaron las muestras de sangre a 3.000 g durante 8 minutos. Cada una de las muestras de plasma resultantes se separó en dos porciones, una se usó para el ensayo de concentración de fármaco y la otra se almacenó a -20°C.

Parámetros farmacocinéticos

20 Los niveles en plasma de rizatriptán se determinaron usando un método bioanalítico de CL/EM-EM validado.

Los parámetros farmacocinéticos analizados en este estudio incluyeron: AUC_{0-1h} , AUC_{0-2h} , $T_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{a}x}$, $T_{1/2}$, AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$ para las seis (6) formulaciones. Con referencia a un estudio PK previo sobre Maxalt® ODT,⁷ los criterios de valoración del estudio de los análisis farmacocinéticos en este estudio se dividieron en tres (3) tipos: (1) primarios - AUC_{0-1h} y AUC_{0-2h} , (2) secundarios - $T_{m\acute{a}x}$ y (3) exploratorios - $C_{m\acute{a}x}$ y $AUC_{0-\infty}$.

25 Análisis estadísticos

Los parámetros de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC (incluyendo AUC_{0-1h} , AUC_{0-2h} y AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$) se notificaron en valores de la media

geométrica y se analizaron con análisis de varianzas (ANOVA) después de transformarse a una escala logarítmica para comparaciones por emparejamiento entre las formulaciones. Tanto $T_{m\acute{a}x}$ como $T_{1/2}$ se notificaron en valores de media y mediana. Las comparaciones por emparejamiento de la mediana de $T_{m\acute{a}x}$ o $T_{1/2}$ entre los prototipos del estudio se realizaron usando una prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Los parámetros farmacocinéticos se analizaron usando el software DAS versión 2.0 y los análisis estadísticos se realizaron usando SAS 9.13.

Tiempo de residencia en la boca

El tiempo de residencia en la boca de las formulaciones de ODF en cada aplicación se observó y notificó por los sujetos del estudio. El tiempo de residencia en la boca midió el tiempo en que la película se disolvió por completo en el área sublingual. La disolución completa de la película tenía que verificarse por el investigador, quien confirmó que no quedaban partículas gelatinosas notables de la película disuelta en el área sublingual y circundante. Los valores medios del tiempo de residencia en la boca entre formulaciones de ODF se compararon usando la prueba de la t de Student.

Gusto

También se evaluaron los gustos de las formulaciones de ODF en este estudio. Se les pidió a los sujetos que puntuaran el grado de dulzor o amargor de la película del estudio según una escala de 10 puntos y que notificaran cualquier gusto que percibieran del fármaco administrado. La escala de 10 puntos era de desde 1 hasta 10, incluyendo 1=muy amargo, 2=moderadamente amargo, 3=amargo, 4=algo amargo, 5=promedio, muy poco amargo, 6=promedio, muy poco dulce, 7=algo dulce, 8=dulce, 9=moderadamente dulce y 10=muy dulce. Se tabularon los resultados de la evaluación individual del gusto y se compararon las puntuaciones medias del gusto entre prototipos usando la prueba de la t de Student.

Farmacocinética

Los criterios de valoración de este estudio farmacocinético se resumen en la tabla 12. Todos los ODF de los ejemplos 29 a 34 mostraron perfiles de concentración de fármaco con una absorción de rizatriptán considerablemente mejorada, y mostraron valores mucho mayores de AUC_{0-1h} , AUC_{0-2h} y $AUC_{0-\infty}$ cuando se compararon con aquellos notificados para Maxalt® ODT. Los valores de la media geométrica de AUC_{0-2h} de las formulaciones de ODF fueron de 2 a 2,5 veces el de Maxalt® ODT. Los resultados también indicaron que las formulaciones de ODF mostraron una rápida absorción de rizatriptán después de la administración sublingual. Entre los seis (6) prototipos del estudio, el ejemplo 30 mostró los valores más altos de AUC_{0-1h} y AUC_{0-2h} , los criterios de valoración primarios designados.

Al analizar los perfiles de plasma observados en sujetos individuales, fue interesante encontrar que hubo dos (2) picos de absorción en la mayoría de las administraciones de las formulaciones de ODF (76%, 41/54). El perfil de plasma de doble pico del ODF se atribuyó principalmente a las dos (2) absorciones compartimentales de rizatriptán a través de i) la cavidad bucal/sublingual y ii) el tracto gastrointestinal. Para los ejemplos 29 a 34, el tiempo de aparición de la mediana del primer pico (definido en el presente documento como $T_{m\acute{a}x-1}$) fue de 0,75 a 1 hora y el del segundo pico (definido en el presente documento como $T_{m\acute{a}x-2}$) fue de 1,8 a 3 horas (tabla 12) en los sujetos con un perfil de doble pico.

Tabla 12. Criterios de valoración del estudio de los parámetros farmacocinéticos observados para los prototipos de ODF NAL1606

Criterio de valoración	Ejemplo 29	Ejemplo 30	Ejemplo 31	Ejemplo 32	Ejemplo 33	Ejemplo 34	Maxalt® ODT
Primario							
Media geométrica (ng/ml-h)							
AUC_{0-1h} 0-1h	10,63	13,28	12,29	11,14	10,67	9,11	2,92
AUC_{0-1h} 0-2h	44,70	46,03	38,02	36,75	37,04	36,41	18,83
Secundario							
$T_{m\acute{a}x}$ (h)							
Mediana	1,67	2,00	2,00	2,00	1,67	2,00	2,92
Media	1,67	1,89	2,01	2,11	1,53	2,37	18,83
$T_{m\acute{a}x-1}$ (h)*							
Mediana	0,75	1,00	0,88	1,00	1,00	0,88	1,33
Media	0,88	0,79	0,93	1,08	1,18	0,94	1,58
$T_{m\acute{a}x-2}$ (h)*							
Mediana	2,00	2,00	3,00	2,50	1,84	3,00	
Media	2,05	2,00	2,58	2,46	2,28	2,72	

Exploratorio							
Media geométrica AUC _{0-1h 0-∞} (ng/ml-h)	180,96	158,40	149,70	132,75	123,99	150,22	66,13
C _{máx} (ng/ml-h)	45,22	39,12	36,05	32,50	30,81	32,24	20,94
C _{máx-1} (ng/ml-h)	39,00	35,38	25,93	24,95	30,98	26,47	
C _{máx-2} (ng/ml-h)*	43,52	38,08	33,66	28,98	28,95	30,97	

* Sujetos N = 6, 7 u 8 para los cálculos de T_{máx-1}, T_{máx-2}, C_{máx-1} y C_{máx-2}

** Datos de Swan S (2006)

En todos los sujetos, todos los ejemplos 29 a 34 lograron un nivel en plasma medio de rizatriptán mayor de 10 ng/ml a las 0,5 horas, y lograron aproximadamente 20 ng/ml o mayor a las 0,75 horas. Los niveles en plasma medios se mantuvieron en el intervalo de 24 a 35 ng/ml durante de 1 a 2 horas, y se mantuvieron dentro del intervalo de 19 a 32 ng/ml durante de 3 a 4 horas, luego disminuyeron hasta aproximadamente 10 ng/ml a las 6 horas (figura 3). Puede observarse que ambos ejemplos 29 y 30 lograron niveles en plasma de rizatriptán de 30 ng/ml o mayor durante todo el tiempo desde 1 hasta 3 horas. Los resultados sugiere que el ODF podría mostrar una aparición de alivio del dolor tan pronto como de 30 a 45 minutos, y podría ofrecer una acción terapéutica prolongada de al menos 4 a 6 horas después de una administración de dosis única. Dicho de otro modo, el ODF puede proporcionar una acción de eficacia de mayor duración en comparación con Maxalt® ODT.

Criterios de valoración primarios: área bajo la curva - AUC_{0-1h} y AUC_{0-2h}

Entre las seis (6) formulaciones de ODF, el ejemplo 30 mostró el valor más alto de la media geométrica de AUC_{0-1h} (13,28 ng/ml-h) y el valor de la media geométrica de AUC_{0-2h} (46,03 ng/ml-h). Para los otros cinco (5) prototipos de ODF, el AUC_{0-1h} osciló desde 9,11 hasta 12,29 ng/ml-h y el AUC_{0-2h} osciló desde 36,41 hasta 44,70 ng/ml-h (tabla 12). No hubo diferencias estadísticamente significativas en AUC_{0-1h} y AUC_{0-2h} en comparaciones por emparejamiento entre todos los prototipos (p>0,05). Sin embargo, ambos valores de AUC_{0-1h} y AUC_{0-2h} de las seis (6) formulaciones de ODF fueron considerablemente mayores que aquellos, 2,92 ng/ml-h y 18,83 ng/ml-h, respectivamente, notificados para Maxalt® ODT en la bibliografía. Tal como describió Swan en el informe de 2006 sobre la farmacocinética de Maxalt®,⁷ los valores de AUC hasta puntos de tiempo específicos cercanos a T_{máx} (AUC_{0-1h} y AUC_{0-2h}) serían sustitutos más significativos que el propio T_{máx} para evaluar la tasa de absorción. Los resultados sobre los valores de AUC observados en las primeras dos horas de las formulaciones de ODF demostraron que podría proporcionar una aparición más rápida, así como una biodisponibilidad mejorada de rizatriptán, en comparación con Maxalt® ODT.

Criterios de valoración secundarios: T_{máx}, T_{máx-1}, y T_{máx-2}

Los valores de la mediana de T_{máx} de las formulaciones de ODF fueron de 1,67 horas para el ejemplo 29 y el ejemplo 32, y 2 horas para los ejemplos 30, 31, 32 y 34 (tabla 12). Los valores de la mediana de T_{máx} fueron comparables al notificado en la información de prescripción de Maxalt® ODT (de 1,6 a 2,5 horas). Sin embargo, tal como se comentó anteriormente, se observaron perfiles de plasma "de doble pico" (figura 1) en la mayoría de los casos con la administración sublingual de ODF. Para los análisis, se identificaron sujetos con doble pico en sus perfiles de plasma, y se analizaron los respectivos valores de tiempo para lograr los dos picos (T_{máx-1} para el primer pico y T_{máx-2} para el segundo pico) y las concentraciones de pico máximas correspondientes (C_{máx-1} y C_{máx-2}, respectivamente) (tabla 11.6.1 y 11.6.2). Los primeros picos se producían habitualmente en el plazo de la primera hora tras la dosificación, con un valor de la mediana de T_{máx-1} de desde 0,75 h hasta 1 hora entre estos prototipos. El segundo pico se observó, en general, de 1 a 2 horas después del primer pico, mostrando un valor de la mediana de T_{máx-2} en un intervalo de 1,8 a 3 horas. Dado que el primer pico mostró valores de concentración de pico (C_{máx-1}) en un intervalo de 25 a 39 ng/ml, que fueron los niveles en plasma considerados lo suficientemente altos para producir efectos terapéuticos, por tanto, los valores de T_{máx-1} (de 0,75 a 1 hora) observados también deben considerarse de relevancia clínica. Los resultados observados para los valores tempranos de T_{máx-1} colaboraron con los resultados de los valores significativamente altos de AUC_{0-1h} y AUC_{0-2h} comentados previamente, apoyando fuertemente de ese modo el perfil de rápida aparición del ODF. No hubo diferencias significativas en las comparaciones de la mediana de T_{máx} entre estos prototipos basándose en los análisis estadísticos (p>0,05) (tabla 11.12)

Criterios de valoración exploratorios: AUC_{0-∞}, C_{máx}, C_{máx-1} y C_{máx-2}

Tal como se indicó en la tabla 12, las medias geométricas de los valores de AUC_{0-∞} notificados para el ODF oscilaban entre el más pequeño de 123,99 ng/ml-h (NAL1606-205) y el más grande de 180,96 ng/ml-h (ejemplo 29). Los valores de AUC_{0-∞} fueron más del doble cuando se compararon con el valor de AUC_{0-∞} de 66,13 ng/ml-h notificado para Maxalt® ODT. Los resultados indicaron que el ODF demostró una biodisponibilidad significativamente mejorada de rizatriptán a través de una absorción potenciada del fármaco en comparación con Maxalt® ODT. Los valores de la media geométrica de C_{máx} de las formulaciones de ODF mostraron un intervalo de desde 30,81 ng/ml (ejemplo 33) hasta 45,22 ng/ml (ejemplo 29). Los valores de C_{máx-1}, las concentraciones máximas del primer pico, se notificaron en un intervalo de desde 24,95 ng/ml (ejemplo 32) hasta 39,00 ng/ml (ejemplo 29). Los valores de C_{máx-2}, la concentración máxima del segundo pico, fueron ligeramente mayores que C_{máx-1}, oscilando entre 28,95 ng/ml

(NAL1606-205) y 43,52 ng/ml (ejemplo 29). El ejemplo 29 mostró la $C_{m\acute{a}x}$, la $C_{m\acute{a}x-1}$ y la $C_{m\acute{a}x-2}$ más altas entre las seis (6) formulaciones del estudio. Hubo diferencias estadísticamente significativas en ambos valores de $AUC_{0-\infty}$ y $C_{m\acute{a}x}$ entre el ejemplo 29 y el ejemplo 33 (cada uno $p < 0,05$), mientras que las diferencias fueron insignificantes en otras comparaciones estadísticas por emparejamiento de los parámetros entre otros prototipos.

5 Otros parámetros farmacocinéticos

La media de $T_{1/2}$ osciló entre 1,77 horas (ejemplo 32) y 2 horas (ejemplo 29). La puntuación de los valores de AUC_{0-t} entre las seis (6) formulaciones de ODT fue en el mismo orden que el observado para los valores de $AUC_{0-\infty}$.

Tiempo de residencia en la boca

10 En este estudio se evaluaron los tiempos de residencia en la boca de las formulaciones de ODF después de la administración sublingual. El tiempo de residencia en la boca se refiere a al tiempo requerido para la disolución total y completa del ODF en la cavidad bucal. La disolución total y completa del ODF se define como la ausencia de partículas gelatinosas notables de la película disuelta que quedan en la cavidad bucal, en lugar de simplemente la degradación de la lámina de la película. Habitualmente, puede tardarse aproximadamente de 1 a 2 minutos en disgregar toda la pieza de ODF en la boca después de la aplicación sublingual, pero se tardaría más tiempo en observar su completa disolución. En este estudio, los tiempos de residencia medios en la boca del ODF oscilaron entre $5,2 \pm 1,5$ minutos (ejemplo 29) y $8,1 \pm 1,1$ minutos (ejemplo 33). En conjunto, el tiempo de residencia en la boca entre todas las administraciones de dosificación ($n=54$) fue, en promedio, de 6,6 minutos (máx. de 10,5 min; mín. de 3 min).

20 En el estudio farmacocinético notificado previamente para formulaciones líquidas, tablas 7, 8 y 9, se concluyó que se requeriría un tiempo de residencia en la boca de unos pocos minutos hasta 10 minutos, en lugar de una disolución rápida e instantánea, para producir una rápida aparición y una absorción mejorada del fármaco. Además, los resultados de este estudio verificaron los hallazgos. Una película de ODF más pequeña en el caso del ejemplo 29 y una única película de ODF en el caso del ejemplo 34 mostraron una disolución relativamente más rápida en la boca, teniendo ambas un tiempo de residencia medio en la boca significativamente diferentes de la del ejemplo 33 ($P < 0,05$). El resto de las comparaciones de ODF para el tiempo de residencia en la boca no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa ($P > 0,05$).

Evaluación del gusto

30 Los gustos de las formulaciones de ODF se evaluaron según una escala de 10 puntos de amargor/dulzor, que se puntuaba desde 1 (muy amargo) hasta 10 (muy dulce). Los resultados mostraron un intervalo de puntuación media del gusto de desde $4,9 \pm 1,9$ (ejemplo 34) hasta $6,7 \pm 1,7$ (ejemplo 32), pero sin diferencias estadísticas entre prototipos. En conjunto, entre todas las administraciones de dosificación ($n=54$), el 76% de los sujetos notificaron una puntuación de desde 5 hasta 10, que representa el promedio de gustos dulces de las formulaciones de ODF. Para el 10% de las formulaciones de carga, es decir, los ejemplos 30, 31, 32 y 33, el porcentaje de sujetos que tenían un promedio de gustos dulces aumentó hasta el 83%.

35 Las formulaciones de este estudio contenían menta y mentol como agentes saborizantes. El gusto del ODF puede ser variable, modificando los tipos de sabores usados en la formulación.

Dimensiones físicas para los ejemplos 35 a 46.

Ejemplo 35: NAL1606-211, tamaño de 2 cm x 5 cm, grosor de 80-120 μm , peso de 145,3 mg.

Ejemplo 36: lote 103-6, tamaño de 2 cm x 1,8 cm, grosor de 80-120 μm , peso de 40,0 mg.

40 Ejemplo 37: lote 103-11, tamaño de 2 cm x 1,8 cm, grosor de 80-120 μm , peso de 40,0 mg.

Ejemplo 38: lote 103-22, tamaño de 2 cm x 2 cm, grosor de 80-120 μm , peso de 50,0 mg.

Ejemplo 39: NAL1619, 3 cm x 4,5 cm, grosor de 80-120 μm , peso de 200 mg.

Ejemplo de referencia 40: NAL6011-Cetirizina, 2 cm x 3,5 cm, grosor de 80-120 μm , peso de 100 mg.

Ejemplo 41. NAL1610-Zolmitriptán, 2 cm x 2 cm, grosor de 80-120 μm , peso de 50,0 mg.

45 Ejemplo 42. NAL1622-Sumatriptán, 3 cm x 4,5 cm, grosor de 80-120 μm , peso de 200 mg.

Ejemplo de referencia 43. NAL1617K-Ketoprofen, 2 cm x 5 cm, grosor de 80-120 μm , peso de 150 mg.

El grosor y la dimensión anteriores son aproximadamente promedios de los valores medidos. Los siguientes tres ejemplos son valores predichos.

Ejemplo de referencia 44 (predicho). NAL8817-Donepezilo, 2 cm x 2 cm, grosor de 80-120 μm , peso de 50,0 mg.

ES 2 813 105 T3

Ejemplo de referencia 45 (predicho). NAL1239-Fentanilo, 2 cm x 1,2 cm, grosor de 80-120 µm, peso de 31 mg.

Ejemplo 46. NAL1606-alta viscosidad: 2 cm x 5 cm, grosor de 80-120 µm, peso de 145,3 mg.

Ejemplo 35. ODF de NAL1606-Benzoato de rizatriptán

Tabla 13. Formulación NAL1606-211

ODF	NAL1606-211						
	Tamaño / Grosor	2cm x 5 cm / 100 µm					
Peso (mg)	145,3 mg						
	Película seca	Película seca	Fórmula húmeda	Fórmula viable	Fórmula húmeda de trabajo		100 gramos
Componentes	mg	% p/p	mg	mg	mg	%	
Benzoato de rizatriptán	14,53	10%	14,53	14,53	14,53	2,52%	2,52
Pululano	102,49	70,54%	102,49	512 mg de disolución al 20%	512	89,03%	89,03
Agua purificada*	0,00	0,00%	412,87	0,00			
Sucralosa	1,74	1,20%	1,74	1,74	1,74	0,30%	0,30
Alcohol*	0,00	0,00%	17,44	17,44	43,95	7,64%	7,64g de mezcla intermedia
Glicerina	17,44	12,00%	17,44	17,44			
Ésteres de ácidos grasos de sacarosa D-1811	4,36	3,00%	4,36	4,36			
Polisorbato 80 (Tween 80)	2,18	1,50%	2,18	2,18			
Monooleato de sorbitano (Span 80)	0,36	0,25%	0,36	0,36			
Sabor de cereza	0,73	0,50%	0,73	0,73			
Aceite de hierbabuena	0,36	0,25%	0,36	0,36			
Aceite de menta	0,36	0,25%	0,36	0,36	2,906	0,50%	0,50
Mentol	0,73	0,50%	0,73	0,73			
FD&C Green n.º 3	0,0145	0,01%	0,0145	2,9 mg disolución al 0,5%			
Peso de la película	145,30	100,00%	575,61		575,61	100,00%	100

Tabla 14. Premezcla A:

Componentes intermedios	Peso (g)
Etanol	6
Glicerina	6
Ésteres de ácidos grasos de sacarosa D-1811	1,5
Polisorbato 80 (Tween 80)	0,75
Monooleato de sorbitano (Span 80)	0,125
Sabor de cereza	0,25
Aceite de hierbabuena	0,125
Aceite de menta	0,125

ES 2 813 105 T3

Mentol	0,25
--------	------

Procedimiento de fabricación para ODF de NAL1606-Rizatriptán (concentración por dosificación: 10 mg):

1. Premezcla A (mezcla intermedia): disolver y mezclar bien ésteres de ácidos grasos de sacarosa D1811, glicerina, Tween 80, Span 80, sabor de cereza, aceite de hierbabuena, aceite de menta, mentol junto con etanol a 60°C.
- 5 2. Premezcla B (el 20% de disolución de pululano): disolver pululano (17,97 g) en agua (72,11 g) y mezclar bien a 60°C.
3. Premezcla C (el 0,5% de FD&C Green n.º 3): disolver 0,1 g de FD&C n.º 3 en 19,9 g de agua, mezclar bien.
4. Disolución D: añadir benzoato de rizatriptán a la premezcla B, mezclar bien.
5. Disolución E: añadir sucralosa a la disolución D, mezclar bien.
6. Disolución F: añadir la premezcla A a la disolución E, mezclar bien a aproximadamente 60°C.
- 10 7. Disolución de recubrimiento: añadir 0,5 g de premezcla C a la disolución F, mezclar bien a aproximadamente 60°C.
8. Después del mezclado, retirar por completo el aire de la disolución de recubrimiento.

Procedimiento de formación de la película

- 15 1. Se usó la máquina de recubrimiento Werner Mathis AG para moldear por colada las películas. En primer lugar, se calentó la máquina hasta 80°C. El grosor de la película húmeda, el ajuste de espacio entre la rasqueta y la parte superior de la superficie de la película de PET, se ajustó entre aproximadamente 0,7 mm y aproximadamente 1 mm.
2. Montar la película de PET para formar una superficie plana lisa.
3. Se vertió la disolución de recubrimiento desgasificada del recipiente de disolución a través de la sección transversal de la película de PET.
- 20 4. Cuando estaba lista para el recubrimiento, se hizo pasar lentamente la rasqueta a lo largo de la disolución de recubrimiento que extendería la disolución de manera uniforme para formar una película de grosor uniforme.
5. Se introdujo inmediatamente la película húmeda moldeada por colada sobre la película de PET en el compartimento de secado de la máquina ajustado a aproximadamente 80°C durante 20 minutos.
6. A continuación, se cortaron las películas secadas para dar películas pequeñas de un tamaño de 2 cm x 5 cm.
- 25 7. Para los estudios PK (farmacocinéticos), la película de 2 cm x 5 cm se corta adicionalmente para dar 2 piezas iguales de 2 cm x 2,5 cm cada una.

Ejemplo de referencia 36. ODF de NAL2762-Nicotina

Tabla 15. Formulaciones NAL2762-102

ODF	NAL2762-102		Lote 103-6
	Película seca	Película seca	Fórmula húmeda
Componentes	mg	% p/p	mg
Base de nicotina	1,00	2,50%	1,00
Ésteres de ácidos grasos de sacarosa D-1811	2,00	5,00%	2,00
Alcohol*	0,00	0,00%	17,00
Pululano	31,18	77,95%	31,18
Agua purificada*	0,00	0,00%	132,68
Sucralosa	0,48	1,20%	0,48
Glicerina	4,00	10,00%	4,00
Polisorbato 80 (Tween 80)	0,60	1,50%	0,60
Monooleato de sorbitano (Span 80)	0,10	0,25%	0,10
Aceite de menta	0,40	1,00%	0,40
Mentol	0,20	0,50%	0,20

ES 2 813 105 T3

FD&C Yellow n.º 6	0,040	0,10%	0,040
Peso de la película	40,00	100,00%	189,68

Ejemplo de referencia 37. ODF de NAL2762-Nicotina

Tabla 16. Formulación NAL2762-103

ODF	NAL2762-103 Lote 103-11		
Dosis (mg de nicotina)	1,00	mg	
Peso total de ODF (mg)	40,00	mg	
	Película seca	Película seca	Fórmula húmeda
Componentes	mg	% p/p	mg
Base de nicotina	1,00	2,50%	1,00
Ácido algínico	0,50	1,25%	0,50
Pululano	29,48	73,70%	29,48
Agua purificada*	0,00	0,00%	134,38
Sucralosa	0,48	1,20%	0,48
Solutol H15	1,00	2,50%	1,00
Ésteres de ácidos grasos de sacarosa D-1811	1,00	2,50%	1,00
Alcohol*	0,00	0,00%	5,20
Glicerina	3,20	8,00%	3,20
Citrato de trietilo	2,00	5,00%	2,00
Polisorbato 80 (Tween 80)	0,60	1,50%	0,60
Monooleato de sorbitano (Span 80)	0,10	0,25%	0,10
Aceite de menta	0,40	1,00%	0,40
Mentol	0,20	0,50%	0,20
FD&C Yellow n.º 6	0,04	0,10%	0,040
Peso de la película	40,00	100,00%	179,58

Ejemplo de referencia 38. ODF de NAL2762

Tabla 17. Formulación NAL2762-P01

ODF	NAL2762-P01		
	103-22		
Lote			
Dosis (mg) de nicotina	1,00	mg	
Peso total	50,00	mg	
	Película seca	Película seca	Fórmula húmeda
Componentes	mg	% p/p	mg
Nicotina Polacrilex al 20%	5,00	10,00%	5,00
Pululano	33,73	67,45%	33,73
Agua purificada*	0,00	0,00%	144,85
Sucralosa	0,60	1,20%	0,60
Glicerina	7,50	15,00%	7,50
Propilenglicol	0,00	0,00%	0,00
Alcohol*	0,00	0,00%	7,50
Ésteres de ácidos grasos de sacarosa D-1811	1,50	3,00%	1,50
Polisorbato 80 (Tween 80)	0,75	1,50%	0,75
Monooleato de sorbitano (Span 80)	0,13	0,25%	0,13

ES 2 813 105 T3

Aceite de menta	0,50	1,00%	0,50
Mentol	0,25	0,50%	0,25
FD&C Yellow n.º 6	0,05	0,10%	0,050
Peso de la película	50,00	100,00%	202,35

Propiedades físicas

Tabla 18. Evaluación de las propiedades físicas, el gusto y la disolución *in vivo* del ODF de NAL2762 de los ejemplos de referencia 36, 37 y 38.

Código	NAL2762-102	NAL2762-103	NAL2762-P01
N.º de lote	103-6	103-11	103-22
API (principio activo farmacéutico)	Base de nicotina	Base de nicotina	Nicotina polacrilix
Dosis de cada ODF (mg de nicotina)	1 mg	1 mg	1 mg de nicotina
Atributos físicos.	Aceptabilidad global	4	2
	Resistencia al desgarro	4	2
	Flexibilidad	3	3
	Resistencia a la tracción	4	4
	Alargamiento	0	0
	Rigidez	4	4
	Bordes de la película curvados u ondulados	0	2
	Pegajosidad a una goma de borrar	0	0
	Pegajosidad al dedo	3	1
	Fácil de extraer de la bolsa	4	4
Atributos organolépticos	Se pega a sí mismo	0	0
	Dulce	2	3
	Amargo	1	0
	Ácido	0	0
	Salado	0	0
	Otro gusto	Menta	Menta
	Sensación en la boca	2	3
	Evaluación global del gusto	2	3
Disolución completa <i>in vivo</i>	3 min y 15 s	2 min y 59 s	3 min y 06 s

Ejemplo de referencia 39. ODF de NAL1619 (diclofenaco sódico y benzoato de rizatriptán)

Tabla 19. Formulación NAL1619

Código	Riza-Diclo (NAL1619)	
	Película seca	Película seca
Componentes	mg	% p/p
Benzoato de Riza	5,00	2,50%
Diclofenaco sódico	20,00	10,00%
Pululano	136,08	68,04%
Sucralosa	2,40	1,20%
Etanol	0,00	0,00%
Glicerol	24,00	12,00%
D1811	6,00	3,00%
Tween 80	3,00	1,50%

ES 2 813 105 T3

Span 80	0,50	0,25%
Sabor de cereza	1,00	0,50%
Aceite de hierbabuena	0,50	0,25%
Aceite de menta	0,50	0,25%
Mentol	1,00	0,50%
FD & C Green n.º 3	0,02	0,01%

Tabla 20. Perfil de disolución de ODF de NAL1619 del ejemplo 39

Disolución 2009.5.7-2009.5.8	Condición: 50 rpm 37°C, paleta sobre disco					
Lote	Benzoato de rizatriptán		1	2	3	prom.
09050601		2	40,5027	38,8877	73,536	50,975467
		5	90,7091	86,0135	106,4637	94,395433
		10	116,1855	104,9442	117,6836	112,93777
		15	119,3446	109,1228	121,9668	116,8114
		20	122,356	113,6185	121,0956	119,02337
	Diclofenaco sódico		1	2	3	
		2	61,7854	55,3473	86,9744	68,0357
		5	99,8688	95,9334	109,4492	101,75047
		10	116,7546	108,2991	116,3372	113,79697
		15	116,6002	110,3854	117,6814	114,889
	20	118,2711	113,156	118,2983	116,57513	

Ejemplo de referencia 40. ODF de NAL6011-Cetirizina

Tabla 21. Formulación NAL6011-101

ODF	NAL6011-101		Fórmula húmeda
	Tamaño / Grosor	2cm x 5 cm / 100 µm	
Peso (mg)	100 mg		
	Película seca	Película seca	
Componentes	mg	% p/p	mg
Clorhidrato de cetirizina	10,00	10%	10,00
Pululano	69,30	69,30%	69,30
Agua purificada*	0,00	0,00%	326,95
Sorbitol	5,00	5,00%	5,00
Sucralosa	1,20	1,20%	1,20
Alcohol*	0,00	0,00%	8,00
Glicerina	8,00	8,00%	8,00
Ésteres de ácidos grasos de sacarosa D-1811	3,00	3,00%	3,00
Polisorbato 80 (Tween 80)	1,50	1,50%	1,50
Monooleato de sorbitano (Span 80)	0,25	0,25%	0,25
Aceite de menta	1,00	1,00%	1,00
Mentol	0,50	0,50%	0,50
FD & C Yellow n.º 6	0,25	0,25%	0,2500
Peso de la película	100,00	100,00%	434,95

ES 2 813 105 T3

Tabla 22. Perfil de disolución de NAL6011 del ejemplo de referencia 40

Medio de disolución: agua, Condición: 50 rpm, 37°C, paleta sobre disco. Método de prueba: UV

Disolución: Medios: Agua, Estado: 50 rpm, 37 ° C Paleta sobre disco. Método de prueba UV								
Lote: NAL6011-090581801								
Ensayo		1	2	prom.				
		9,4202	9,741	9,5807				
Disolución 2009.5.21-5.22	min	1	2	3	4	5	6	prom.
	2	86,43	87,57	84,45	100,04	82,75	95,78	89,5
	4	96,92	100,9	106,27	103,72	96,92	107,12	102
	6	103,44	108,3	111,09	109,1	103,15	105,99	106,8
	8	109,39	110			102,59	107,12	107,3

Ejemplo 41. Lote 103-50 de ODF de NAL1610-Zolmitriptán

Tabla 23. Formulación NAL1610 del ejemplo 41

Código	NAL1610		
Peso de la película	50 mg		
Fecha			
	Película seca	Película seca	Fórmula húmeda
Componentes	mg	% p/p	mg
Zolmitriptán	2,50	5,00%	2,50
Pululano	38,77	77,54%	194 mg de pululano al 20%
Sucralosa	0,60	1,20%	0,60
Etanol	0,00	0,00%	5,00
Glicerol	5,00	10,00%	5,00
D1811	1,50	3,00%	1,50
Tween 80	0,75	1,50%	0,75
Span 80	0,13	0,25%	0,13
Aceite de menta	0,50	1,00%	0,50
Mentol	0,25	0,50%	0,73
FD & C Green n.º 3	0,01	0,01%	2,91 mg de disolución al 0,5%
Peso de la película	50,00	100,00%	

Tabla 24. Evaluación de las propiedades físicas del ODF de NAL1610 del ejemplo 41

Código		NAL1610
N.º de lote		103-50
API (principio activo farmacéutico) y dosificación		2,5 mg de zolmitriptán/50 mg de ODF
Atri-butos físicos.	Aceptabilidad global	3
	Resistencia al desgarro	3
	Flexibilidad	3
	Resistencia a la tracción	4
	Alargamiento	0
	Rigidez	4
	Bordes de la película curvados u ondulados	0
	Pegajosidad a una goma de borrar	0
	Pegajosidad al dedo	2
	Fácil de extraer de la bolsa	4
Se pega a sí mismo	0	

Ejemplo 42. ODF de NAL1622-Sumatriptán

Tabla 25. Formulación NAL1622 del ejemplo 42

Código	NAL1622-200 mg		
Peso de la película	200 mg		
Fecha			
	Película seca	Película seca	Fórmula húmeda
Componentes	mg	% p/p	mg
Succinato de sumatriptán ¹	35,00	17,50%	35,00
Pululano	130,08	65,04%	650 mg de pululano al 20% en agua
Sucralosa	2,40	1,20%	2,40
Etanol	0,00	0,00%	20,00
Glicerol	20,00	10,00%	20,00
D1811	6,00	3,00%	6,00
Tween 80	3,00	1,50%	3,00
Span 80	0,50	0,25%	0,50
Aceite de menta	2,00	1,00%	2,00
Mentol	1,00	0,50%	0,73
FD & C Green n.º 3	0,02	0,01%	2,91 mg de disolución al 0,5%
Peso de la película	200,00	100,00%	

¹ 35 mg de succinato de sumatriptán es equivalente a 25 mg de base de sumatriptán.

Tabla 26. Atributos físicos del ODF de NAL1622-Sumatriptán del ejemplo 42

Código	NAL1622	
N.º de lote	103-51	
API (principio activo farmacéutico) y dosificación	25 mg de sumatriptán/200 mg de ODF	
Atributos físicos.	Aceptabilidad global	4
	Resistencia al desgarro	2
	Flexibilidad	3
	Resistencia a la tracción	4
	Alargamiento	0
	Rigidez	4
	Bordes de la película curvados u ondulados	0
	Pegajosidad a una goma de borrar	1
	Pegajosidad al dedo	3
	Fácil de extraer de la bolsa	4
	Se pega a sí mismo	0

Ejemplo de referencia 43. ODF de NAL1617K-Cetoprofeno

Tabla 27. Formulación de ODF de NAL1617K del ejemplo 43

Código	NAL1617K-Cetoprofeno-150		
Peso de la película	150 mg		
Fecha			
	Película seca	Película seca	Fórmula húmeda
Componentes	mg	% p/p	mg

Cetoprofeno	25,00	16,67%	25,00
Pululano	98,81	65,87%	494 mg de pululano al 20% en agua
Sucralosa	1,80	1,20%	1,80
Etanol	0,00	0,00%	15,00
Glicerol	15,00	10,00%	15,00
D1811	4,50	3,00%	4,50
Tween 80	2,25	1,50%	2,25
Span 80	0,38	0,25%	0,38
Aceite de menta	1,50	1,00%	1,50
Mentol	0,75	0,50%	0,73
FD & C Green n.º 3	0,02	0,01%	2,91 mg de disolución al 0,5%
Peso de la película	150,00	100,00%	

Tabla 28. Propiedades físicas de NAL1617K del ejemplo de referencia 43

Código		NAL1617K
N.º de lote		103-54
API (principio activo farmacéutico) y dosificación		25 mg de cetoprofeno/100 mg de ODF
Atributos físicos.	Aceptabilidad global	3,5
	Resistencia al desgarro	2
	Flexibilidad	3
	Resistencia a la tracción	4
	Alargamiento	0
	Rigidez	4
	Bordes de la película curvados u ondulados	0
	Pegajosidad a una goma de borrar	0
	Pegajosidad al dedo	3
	Fácil de extraer de la bolsa	4
	Se pega a sí mismo	0

Los ejemplos de referencia 44 - 45 y el ejemplo 46 ilustran cómo elaborar un ODF para donepezilo, fentanilo y benzoato de rizatriptán, respectivamente

Ejemplo de referencia 44. ODF de NAL8817-Donepezilo

Tabla 29 Formulación ODF de NAL8817-Donepezilo del ejemplo de referencia 44

Código	ODF de NAL8817-Donepezilo		
Peso / tamaño de la película	50 mg		
Fecha			
	Película seca	Película seca	Fórmula húmeda
Componentes	mg	% p/p	mg
Clorhidrato de donepezilo	5,00	10,00%	5,00
Pululano	36,27	72,54%	181 mg de pululano al 20% en agua
Sucralosa	0,60	1,20%	0,60
Etanol	0,00	0,00%	5,00
Glicerol	5,00	10,00%	5,00

ES 2 813 105 T3

D1811	1,50	3,00%	1,50
Tween 80	0,75	1,50%	0,75
Span 80	0,13	0,25%	0,13
Aceite de menta	0,50	1,00%	0,50
Mentol	0,25	0,50%	0,73
FD & C Green n.º 3	0,01	0,01%	2,91 mg de disolución al 0,5%
Peso de la película	50,00	100,00%	

Ejemplo de referencia 45. Formulación de ODF de NAL1239-Fentanilo

	NAL1239	ODF (película seca)	ODF (película seca)	Disolución de recubrimiento a granel
N.º	Componentes	(mg)	(% p/p)	mg
1	Citrato de fentanilo	0,314	1	0,314
2	Pululano, NF	24,98	79,54	24,98
3	Agua purificada, USP*	0,00	0	99,90224
5	Sucralosa, GRAS	0,38	1,2	0,38
6	Alcohol, USP*	0,00	0	3,00
7	Glicerina, USP	3,77	12	3,00
8	Ésteres de ácidos grasos de sacarosa D-1811	0,94	3	0,75
9	Polisorbato 80, NF (Tween® 80)	0,47	1,5	0,38
10	Monooleato de sorbitano, NF (Span® 80)	0,08	0,25	0,06
11	Sabor de cereza	0,16	0,5	0,13
12	Aceite de hierbabuena, enumerado por el CDER	0,08	0,25	0,06
13	Aceite de menta, NF	0,08	0,25	0,06
14	Mentol, USP	0,16	0,5	0,13
15	FD & C Green n.º 3, enumerado por el CDER	0,00314	0,01	3,00
	Peso de la película	31,4	100,00%	133,45

Ejemplo 46. Formulación a base de agua-etanol de media/alta viscosidad

ODF	NAL1606-50% sólido		
Tamaño / Grosor	2 cm x 5 cm / 100 µm		
Peso (mg)	145,3 mg		
	Película seca	Película seca	Fórmula húmeda
Componentes	mg	% p/p	mg
Benzoato de rizatriptán	14,53	10%	14,53
Pululano	102,49	70,54%	102,49
Agua	0,00	0,00%	100,00
Etanol	0,00	0,00%	30,00
Sucralosa	1,74	1,20%	1,74
Glicerina	17,44	12,00%	17,44
Ésteres de ácidos grasos de sacarosa D-1811	4,36	3,00%	4,36
Polisorbato 80 (Tween 80)	2,18	1,50%	2,18
Monooleato de sorbitano (Span 80)	0,36	0,25%	0,36
Sabor de cereza	0,73	0,50%	0,73

ES 2 813 105 T3

Aceite de hierbabuena	0,36	0,25%	0,36
Aceite de menta	0,36	0,25%	0,36
Mentol	0,73	0,50%	0,73
FD & C Green n.º 3	0,0145	0,01%	0,0145
Total	145,30	100,00%	275,30

Preparación de formulación de viscosidad media/alta

1. Premezcla A (mezcla intermedia): mezclar ésteres de ácidos grasos de sacarosa D1811, glicerina, Tween 80, Span 80, sabor de cereza, aceite de hierbabuena, aceite de menta, mentol junto con etanol a 60°C.
2. Premezcla B: disolver pululano, sucralosa y FD&C Green n.º 3 en agua, y mezclar bien a 100°C.
- 5 3. Disolución C: añadir benzoato de rizatriptán a la premezcla B, y mezclar bien.
4. Disolución de recubrimiento D: combinar la premezcla A y la disolución C, mezclar bien a 100°C.

Método para producir formas de dosificación con películas bucodispersables a partir de formulaciones de media/alta viscosidad

- 10 La disolución de recubrimiento D de media/alta viscosidad puede procesarse adicionalmente para dar formas de dosificación que pueden disolverse por vía oral usando diferentes métodos, tales como extrusión a temperatura ambiente o extrusión a temperaturas ligeramente elevadas y extrusión, particularmente a través de un método de troquel con ranura, por recubrimiento sobre un sustrato de soporte tal como poliéster para formar cintas, varillas, ovoides y otras formas que se procesan adicionalmente mediante secado de 80 a 100°C y, posteriormente, se cortan para dar formas de dosificación unitarias tales como películas, comprimidos o pastillas para chupar.

- 15 Método para producir formas de dosificación con películas bucodispersables a partir de formulaciones de alta viscosidad

- 20 Puede fundirse una composición de formulación de portador polimérico sin disolvente calentando a de 80 a 200°C para dar una formulación fluida de alta viscosidad que puede procesarse adicionalmente para dar formas de dosificación que pueden disolverse por vía oral usando diferentes métodos, tales como extrusión (usando tornillos de una rosca o de doble rosca o bombeando a través de un troquel con ranura), y se forman cintas, varillas, ovoides y otras formas, luego se enfrían hasta temperatura ambiente y se cortan para dar formas de dosificación unitarias tales como películas, comprimidos o pastillas para chupar.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para aplicación a la mucosa oral que comprende:

5 una matriz soluble en agua que comprende una cantidad eficaz de un agente farmacéuticamente activo seleccionado de triptán y sus sales farmacéuticamente aceptables y un potenciador de la absorción, en la que el potenciador de la absorción es uno o más ésteres de ácidos grasos de sacarosa que tienen un HLB combinado de 8-16,

10 que comprende además un tensioactivo no iónico, en la que el tensioactivo no iónico y el éster de ácidos grasos de sacarosa combinados tienen un HLB combinado de aproximadamente 8 a aproximadamente 17, en la que el tensioactivo no iónico es al menos uno o más de polisorbato y éster de ácidos grasos de sorbitano

y en la que la matriz soluble en agua es una película.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que:

(a) dicho éster de ácidos grasos de sacarosa es un éster de ácidos grasos de sacarosa saturado C12 a C20; o

15 (b) en la que los ésteres de ácidos grasos de sacarosa se seleccionan del grupo que consiste en estearato de sacarosa, palmitato de sacarosa, laurato de sacarosa, behenato de sacarosa, oleato de sacarosa y erucato de sacarosa; o

(c) en la que dicho éster de ácidos grasos de sacarosa es un estearato de sacarosa.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además un potenciador de la absorción secundario seleccionado del grupo que consiste en glicerol, aceite de jengibre, cineol y terpenos.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que:

(a) el polisorbato se selecciona del grupo que consiste en monolaurato de polioxietileno (20)-sorbitano, monopalmitato de polioxietileno (20)-sorbitano, polioxietileno (20)-sorbitano y monooleato de polioxietileno (20)-sorbitano; o

25 (b) el éster de ácidos grasos de sorbitano se selecciona del grupo que consiste en monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, triestearato de sorbitano y monooleato de sorbitano.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además una mezcla polimérica de polivinilpirrolidona y un alginato polimérico.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que la mezcla polimérica contiene desde el 5% hasta el 95% en peso de polivinilpirrolidona y de desde el 5% hasta el 95% en peso de un alginato polimérico, estando ambos de dichos pesos basándose en el peso de dicha mezcla polimérica.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que:

(a) la composición farmacéutica se disuelve en la cavidad bucal en de 0,25 minutos a 15 minutos, o

35 (b) en la que dicha matriz contiene un potenciador de la absorción o una combinación de potenciadores de la absorción en una cantidad total de desde el 0,1% en peso hasta el 20% en peso en peso de la matriz.
8. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el triptán está presente en una cantidad de desde 1 mg hasta 50 mg como la base.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el triptán se selecciona del grupo que consiste en eletriptán, frovatriptán, sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán, rizatriptán, almotriptán y sus sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente el triptán se selecciona de:

(a) rizatriptán y sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente presentes en una cantidad de 2,5 a 15 mg como la base; o

40 (b) zolmitriptán y sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente presentes en una cantidad de 1 a 7,5 mg como la base; o

45 (c) sumatriptán y sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente presentes en una cantidad de 3 a 100 mg como la base.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que:

(a) la película tiene un grosor de 0,01 mm a 5 mm; o

(b) la película tiene un área superficial de desde 1 cm² hasta 10 cm² y un peso de 10 mg a 200 mg; o

5 (c) la película contiene uno o más potenciadores de la absorción en una cantidad de desde el 0,1% en peso hasta el 15% en peso de la película; o

(d) la película contiene un potenciador de la absorción en una cantidad de desde el 1% en peso hasta el 10% en peso de la película.

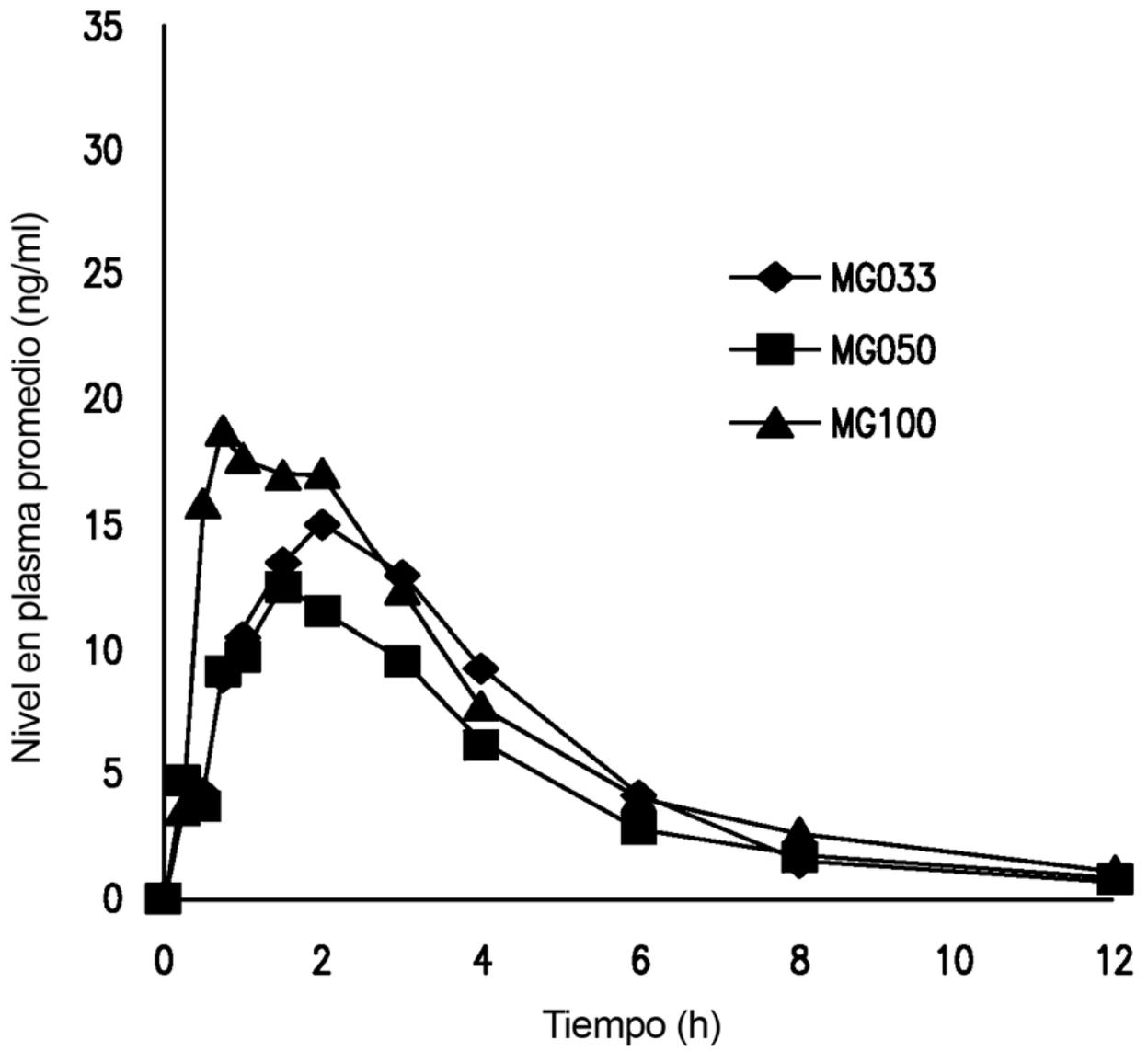


FIG. 1

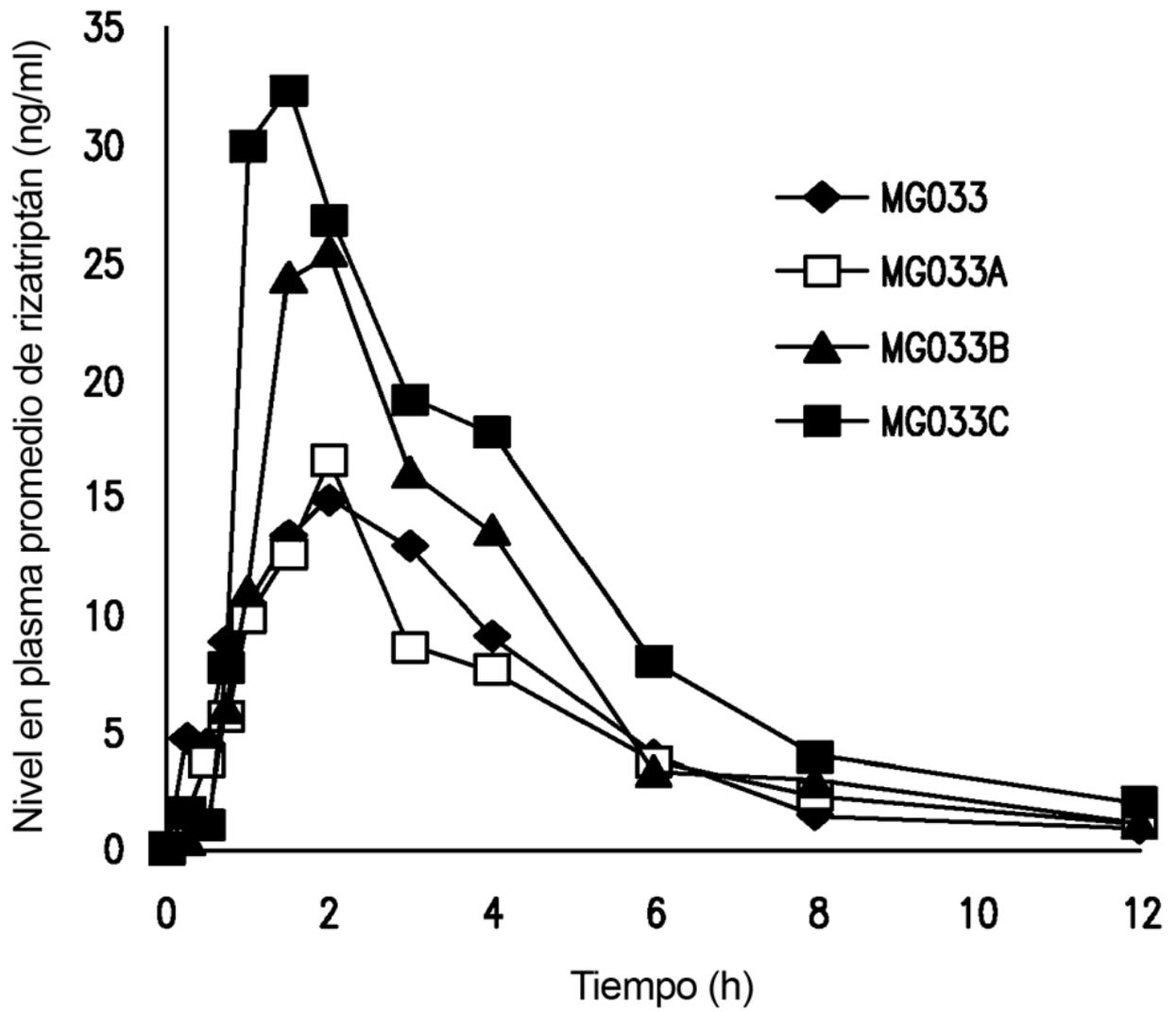


FIG. 2

- ◆ Ej. 29 (n=2)
- Ej. 30 (n=3)
- ▲ Ej. 31 (n=1)
- Ej. 32 (n=1)
- Ej. 33 (n=3)
- Ej. 34 (n=3)

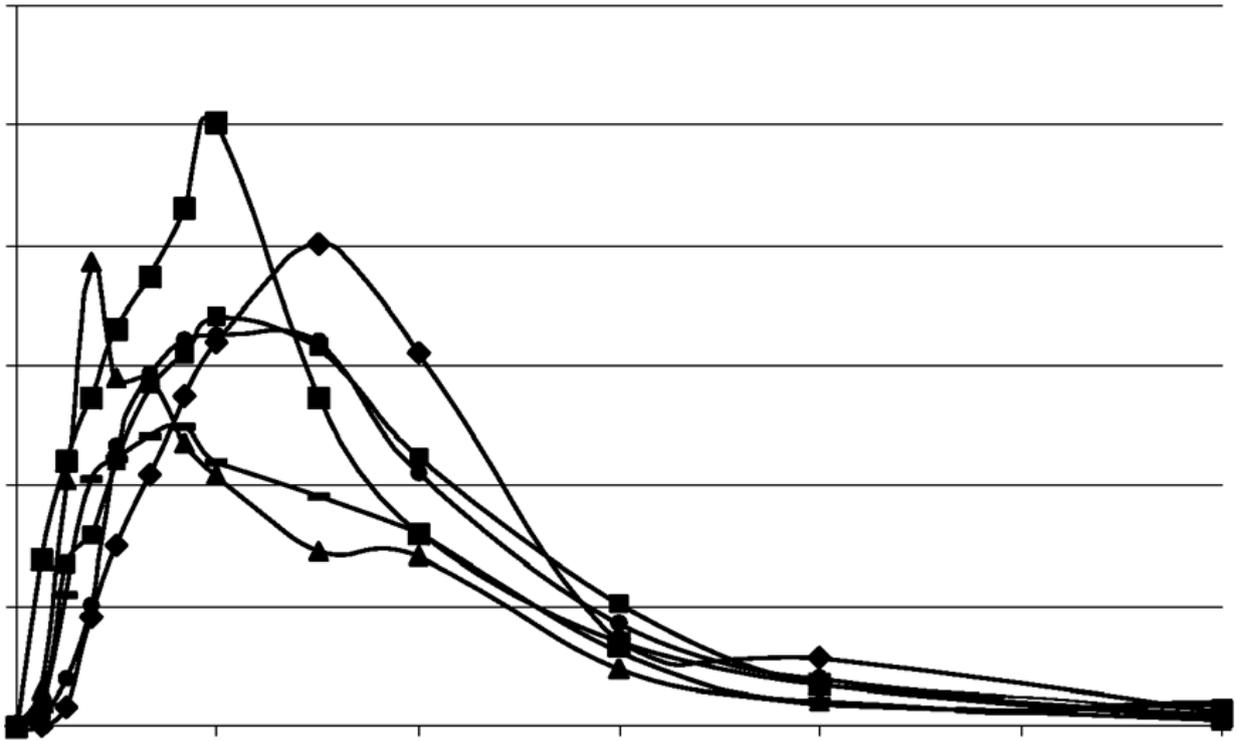


FIG. 3