

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 821 822**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2015 PCT/NL2015/050673**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2016 WO16053091**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2015 E 15813588 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020 EP 3200764**

54 Título: **Unidad de dosificación farmacéutica sólida desintegrante por vía oral que contiene una sustancia de control de partos**

30 Prioridad:

01.10.2014 EP 14187354

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

27.04.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

Observaciones:

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

ES 2 821 822 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Unidad de dosificación farmacéutica sólida desintegrante por vía oral que contiene una sustancia de control de partos

5

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención proporciona una unidad de dosificación farmacéutica sólida desintegrante por vía oral que tiene un peso de entre 50 y 1.000 mg, donde dicha unidad de dosificación consiste en:

10

- 5-100 % en peso de partículas recubiertas que comprenden 50-99 % en peso de una partícula de núcleo y 1-50 % en peso de un recubrimiento que envuelve la partícula de núcleo, donde dicho recubrimiento consiste en:
 - 0,01-10 % en peso de una sustancia de control de partos seleccionada de entre oxitocina, carbetocina, atosiban y combinaciones de las mismas;
 - 5-50 % en peso de agente tampón;
 - 15-80 % en peso de glucano ramificado;
 - 0-78 % en peso de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables;
- 0-95 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; donde la unidad de dosificación sólida comprende al menos 20 µg de la sustancia de control de partos y tiene un rango de tampón de pH de 3,5-5,7, donde el rango de tampón de pH de la unidad de dosificación sólida se determina dispersando 1 g de la unidad de dosificación sólida en 10 ml de agua destilada a 20 °C y midiendo el pH después de que todos los componentes solubles de la unidad de dosificación se hayan disuelto en el agua.

15

20

25

[0002] Las unidades de dosificación sólidas de la presente invención son adecuadas particularmente para la administración sublingual, bucal o sublabial de la sustancia de control de partos.

30

[0003] La invención también proporciona estas unidades de dosificación sólidas para su uso en tratamientos médicos, en los que el tratamiento comprende la administración bucal, sublingual o sublabial de la unidad de dosificación sólida. La unidad de dosificación sólida es particularmente adecuada para su uso en el tratamiento de la hemorragia posparto.

35

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0004] La oxitocina es una hormona de los mamíferos, segregada por la glándula pituitaria posterior, que actúa principalmente como neuromodulador en el cerebro. La oxitocina juega un papel importante en la neuroanatomía de la intimidad, específicamente durante y después del parto. Se libera en cantidades grandes después de la distensión del cuello uterino y el útero durante el parto, lo que facilita el parto, el vínculo materno y la lactancia.

40

[0005] La oxitocina es un péptido de nueve aminoácidos (un nonapéptido). Su nombre sistemático es cisteína-tirosina-isoleucina-glutamina-asparagina-cisteína-prolina-leucina-glicina-amida. Su vida media en la sangre suele ser de unos tres minutos. La oxitocina tiene una masa molecular de 1007,19 g/mol. Una unidad internacional (UI) de oxitocina es el equivalente de aproximadamente 1,68 microgramos de péptido puro.

45

[0006] La oxitocina como fármaco se usa a menudo para inducir el parto o el apoyo de parto en caso de que no haya progresión en el parto y para tratar la hemorragia obstétrica. Se estima que la hemorragia obstétrica provoca el 25 % de todas las muertes maternas y es la principal causa directa de mortalidad materna a nivel mundial. La hemorragia posparto (HPP), definida como sangrado vaginal superior a 500 ml después del parto, representa la mayoría de los casos de hemorragia obstétrica. Ocurre en más del 10 % de todos los partos y se asocia con una tasa de letalidad del 1 %.

50

[0007] Aunque el manejo activo de la tercera etapa del parto (MATEP) puede evitar hasta el 60 % de los casos de HPP, la HPP sigue teniendo un impacto devastador en las mujeres en entornos de pocos recursos donde los partos en el hogar son comunes y los centros de atención médica a menudo son inaccesibles. La hemorragia obstétrica representa el 34 % de las muertes maternas en África, 31 % en Asia y 21 % en América Latina y el Caribe. Entre las mujeres que sobreviven a la HPP, aproximadamente el 12 % tendrá anemia grave. Además, las mujeres que sobreviven a la HPP grave (más de 1.000 ml de pérdida de sangre) tienen una probabilidad significativamente mayor de morir durante el siguiente año.

55

60

[0008] La oxitocina inyectable (por vía intravenosa o intramuscular) ha sido recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para un uso rutinario durante el MATEP y es el fármaco preferido para la prevención y la gestión de pérdida de sangre después del parto. Sin embargo, administrar la inyección requiere habilidad, equipo

65

esterilizado y disposición apropiada de residuos médicos. La administración oral de oxitocina no es una vía de administración adecuada, ya que la oxitocina de péptido se degrada en el tracto gastrointestinal.

[0009] Actualmente, la oxitocina solo está disponible como una formulación líquida en viales monodosis de 10 UI para inyección intramuscular (IM) o intravenosa (IV). Otras cuatro preparaciones que se están investigando se encuentran en varias etapas de desarrollo e introducción (*Uterotonic Research and Policy Agenda for Reducing Mortality and Morbidity Related to Postpartum Haemorrhage*). Una declaración de consenso expedida por los participantes en la reunión sobre "The Role of Uterotonics in Reducing Postpartum Haemorrhage: What Next?", celebrada el 4-5 octubre de 2011 en La Haya, Países Bajos). Estas preparaciones son:

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

[0010] En 1993 y 1994, estudios apoyados por la OMS demostraron que la oxitocina pierde potencia en condiciones de campo, particularmente en climas tropicales. Dependiendo de la especificación del fabricante y de la agencia reguladora, todos los productos de oxitocina deben almacenarse a temperatura ambiente controlada (25 °C o menos) o en un almacenamiento refrigerado (2 °C a 8 °C) para garantizar la calidad.

[0011] En países del tercer mundo, a menudo es práctica y/o económicamente imposible proteger los preparados farmacéuticos de los efectos nocivos de las altas temperaturas y la alta humedad durante el transporte, el almacenamiento y el uso. Además de la estabilidad en condiciones de alta temperatura y humedad, los preparados farmacéuticos que se van a usar en climas tropicales deben cumplir requisitos adicionales, como una vía de administración simple, y las personas no preparadas deberían poder administrar el preparado farmacéutico de forma segura.

[0012] La carbetocina es un octapéptido sintético de acción prolongada que tiene una acción muy similar a la oxitocina. La arbotecina también se usa como fármaco obstétrico para controlar la hemorragia posparto y el sangrado después del parto. La formulación de carbetocina disponible comercialmente PABAL® (solución para inyección de 100 µg/ml, Ferring Pharmaceuticals Ltd.) no es estable a temperatura ambiente y requiere almacenamiento refrigerado a una temperatura de 2-8 °C.

[0013] El atosiban es un nonapéptido sintético y es un inhibidor de la oxitocina y la vasopresina. Se usa como medicación intravenosa como represor del parto (tocolítico) para detener el parto prematuro. El atosiban está disponible como un polvo liofilizado (congelado) que debería almacenarse desecado por debajo de -18 °C. A temperatura ambiente, el atosiban liofilizado es estable durante 3 semanas.

[0014] Recientemente, se ha realizado una gran cantidad de investigaciones científicas para estudiar las causas de la degradación de la oxitocina en soluciones acuosas.

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

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

[0017] La WO 2010/030180 menciona que la estabilidad de las formulaciones de péptidos acuosos, que contienen pequeños péptidos terapéuticos que contienen Cys, como la oxitocina, se mejora enormemente por la presencia de un tampón y al menos una fuente no tóxica de iones de metal divalentes en una concentración de al menos 2 mM.

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

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

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

[0021] De Groot et al. (*J. De Pharm. Pharmacol.* 1995, 47,571-575) describen un estudio en el que se investigó la biodisponibilidad y la farmacocinética de la oxitocina sublingual (pastilla de Pitocin®). El estudio mostró una variabilidad interindividual sustancial en la biodisponibilidad de la oxitocina. Los autores concluyen que la administración sublingual de oxitocina no parece una vía fiable para la prevención inmediata de la HPP debido al tiempo de retraso largo "prolongado" y la vida media de absorción "prolongada".

[0022] De Groot et al. (*J. of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 1995, 20,115-119) describen experimentos donde se estudió el efecto de condiciones tropicales simuladas en las pastillas de oxitocina bucales (componentes de pastillas no especificados). La conclusión fue que las condiciones tropicales hacen que las pastillas de oxitocina sean inestables y que la humedad es el factor más adverso. Las pastillas de oxitocina se protegieron parcialmente del efecto nocivo de la humedad mediante un paquete de aluminio sellado.

[0023] "Heat-Stable Oxytocin, Technology Opportunity Assessment", Program for Appropriate Technology in Health (PATH), febrero de 2012 menciona que la oxitocina es un fármaco que puede prevenir y gestionar la pérdida de sangre potencialmente mortal después de que una mujer dé a luz, pero las formulaciones actuales deben administrarse por vía intravenosa o por inyección y se dañan fácilmente con el calor. Además, en entornos de bajos recursos, puede resultar complicado mantener el fármaco a la temperatura correcta y administrarlo de forma segura. Para aliviar estas barreras y aumentar el acceso, varios grupos están investigando formulaciones de oxitocina que son termoestables, incluida una forma de polvo inhalable que puede ser más fácil de administrar.

[0024] "Heat-Stable Sublingual Oxytocin for the prevention and treatment of postpartum hemorrhage", Path, mayo de 2014 se refiere al uso de la oxitocina para la prevención y el tratamiento de la hemorragia posparto y menciona que una pastilla de disolución rápida de oxitocina termoestable podría aumentar potencialmente el alcance y la eficacia de esta mediación a áreas que carecen de acceso a trabajadores de salud expertos, refrigeración o equipo de inyección seguros.

[0025] Sigue existiendo la necesidad de una formulación de oxitocina para la administración por vía oral (por ejemplo, sublingual o bucal) que tenga buena biodisponibilidad y farmacocinética, que no requiera almacenamiento refrigerado, que pueda ser administrada por personas no capacitadas y que se pueda fabricar y distribuir a bajo coste. Existe la misma necesidad de carbetocina y atosiban, en especial porque actualmente las formulaciones para la administración por vía oral de carbetocina o atosiban no están disponibles comercialmente.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0026] La presente invención proporciona una unidad de dosificación farmacéutica sólida desintegrante por vía oral que contiene una sustancia de control de partos (PCS, por sus siglas en inglés) que cumple con los planteamientos anteriormente mencionados. Más particularmente, la presente invención se refiere a una unidad de dosificación farmacéutica sólida desintegrante por vía oral que tiene un peso de entre 50 y 1.000 mg, donde dicha unidad de dosificación consiste en:

- 5-100 % en peso de partículas recubiertas que comprenden 50-99 % en peso de una partícula de núcleo y 1-50 % en peso de un recubrimiento que envuelve la partícula de núcleo, donde dicho recubrimiento consiste en:
 - 0,01-10 % en peso de una sustancia de control de partos seleccionada de entre oxitocina, carbetocina, atosiban y combinaciones de las mismas;
 - 5-50 % en peso de agente tampón;
 - 15-80 % en peso de glucano ramificado;
 - 0-78 % en peso de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables;
- 0-95 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; donde la unidad de dosificación sólida comprende al menos 20 µg de la sustancia de control de partos y tiene un rango de tampón de pH de 3,5-5,7, donde el rango de tampón de pH de la unidad de dosificación sólida se determina dispersando 1 g de la unidad de dosificación sólida en 10 ml de agua destilada a 20 °C y midiendo el pH después de que todos los componentes solubles de la unidad de dosificación se hayan disuelto en el agua.

[0027] La unidad de dosificación sólida de la presente invención es fácil de fabricar y perfectamente adecuada para la administración sublingual, bucal o sublabial. Además, la unidad de dosificación no necesita almacenarse y distribuirse en condiciones de temperatura controladas.

5 [0028] Otro aspecto de la invención se refiere a un método de preparación de la unidad de dosificación sólida anteriormente mencionada, donde dicho método comprende los pasos de:

- proporcionar una solución acuosa que comprenda la PCS, el agente tampón, el glucano ramificado y opcionalmente uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables;
- 10 • combinar la solución acuosa con partículas portadoras para producir partículas recubiertas que comprendan una partícula de núcleo y un recubrimiento que contenga la sustancia de control de partos, el agente tampón, el glucano ramificado y opcionalmente el uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables;
- mezclar las partículas recubiertas con el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y
- formar la mezcla en una unidad de dosificación sólida.

15 [0029] Este método de preparación ofrece la ventaja de que la solución acuosa se puede deshidratar rápidamente en condiciones controladas. Por lo tanto, la degradación de la PCS se minimiza eficazmente y se forma una capa de recubrimiento homogénea.

20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

[0030] Un primer aspecto de la invención se refiere a una unidad de dosificación farmacéutica sólida desintegrante por vía oral que tiene un peso de entre 50 y 1.000 mg, donde dicha unidad de dosificación consiste en:

- 25 • 5-100 % en peso de partículas recubiertas que comprenden 50-99 % en peso de una partícula de núcleo y 1-50 % en peso de un recubrimiento que envuelve la partícula de núcleo, donde dicho recubrimiento consiste en:
 - 0,01-10 % en peso de una sustancia de control de partos seleccionada de entre oxitocina, carbetocina,
 - 30 – atosiban y combinaciones de las mismas;
 - 5-50 % en peso de agente tampón;
 - 15-80 % en peso de glucano ramificado;
 - 0-78 % en peso de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables;
- 35 • 0-95 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; donde la unidad de dosificación sólida comprende al menos 20 µg de la sustancia de control de partos y tiene un rango de tampón de pH de 3,5-5,7,
- 40 donde el rango de tampón de pH de la unidad de dosificación sólida se determina dispersando 1 g de la unidad de dosificación sólida en 10 ml de agua destilada a 20 °C y midiendo el pH después de que todos los componentes solubles de la unidad de dosificación se hayan disuelto en el agua.

45 [0031] El término "sustancia de control de partos", como se usa en este caso, se refiere a una sustancia farmacéutica que es capaz de reprimir la progresión del parto, de inducir el parto o de suprimir o prevenir la hemorragia posparto.

[0032] El término "oxitocina", como se usa en este caso, se refiere a la oxitocina, así como a sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 [0033] El término "carbetocina", como se usa en este caso, se refiere a la carbetocina, así como a sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0034] El término "atosiban", como se usa en este caso, se refiere al atosiban, así como a sus sales farmacéuticamente aceptables.

55 [0035] El término "agente tampón", como se usa en este caso, se refiere a las sustancias que se pueden usar en sistemas acuosos para conducir una solución a un determinado pH (por ejemplo, un pH en el rango de 3,5-5,7) y que evita un cambio en este pH. Los agentes tampón pueden ser el ácido débil o la base débil que comprendería una solución tampón (una solución acuosa que comprende una mezcla de un ácido débil y su base conjugada o una base débil y su ácido conjugado). Los agentes tampón son las sustancias que son responsables del tampón visto en soluciones tampón. Los agentes tampón son similares a las soluciones tampón en que los agentes tampón son los componentes principales de las soluciones tampón. Ambos regulan el pH de una solución y resisten a los cambios de pH.

- [0036] El término "glucano", como se usa en este caso, se refiere a un polisacárido que está compuesto por unidades de glucosa de repetición. El término "glucano" abarca tanto α -glucanos como β -glucanos. El término "glucano" también abarca los glucanos que se han sometido a hidrólisis parcial.
- 5 [0037] El término "glucano ramificado", como se usa en este caso, se refiere a un glucano que comprende una cadena lineal de moléculas de glucosa glicosídicamente unidas y ramificaciones de moléculas de glucosa glicosídicamente unidas que están unidas a la cadena lineal anteriormente mencionada.
- 10 [0038] El término "dextrano", como se usa en este caso, se refiere a un glucano ramificado con una cadena lineal de moléculas de glucosa glicosídicamente unidas α -1,6 y ramificaciones que comienzan a partir de enlaces α -1,3. El dextrano es sintetizado a partir de sacarosa por determinadas bacterias ácidas lácticas, donde las más conocidas son *Leuconostoc mesenteroides* y *Streptococcus mutans*.
- 15 [0039] El término "enlace disulfuro", como se usa en este caso, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un enlace disulfuro entre dos residuos de aminoácidos, por ejemplo, un enlace disulfuro entre dos residuos de cisteína.
- [0040] El término "tratamiento médico", como se usa en este caso, abarca tanto el tratamiento terapéutico como el profiláctico.
- 20 [0041] El término "sublingual", como se usa en este caso, se refiere a la vía de administración farmacológica mediante la cual un compuesto farmacológicamente activo se difunde en la sangre a través de los tejidos debajo de la lengua.
- 25 [0042] El término "bucal", como se usa en este caso, se refiere a la vía de administración farmacológica mediante la cual un compuesto farmacológicamente activo se difunde en la sangre a través de los tejidos del vestíbulo bucal, el área dentro de la boca entre el revestimiento de la mejilla (la mucosa bucal) y los dientes/las encías.
- 30 [0043] El término "sublabial", como se usa en este caso, se refiere a la vía de administración farmacológica mediante la cual se coloca un compuesto farmacológicamente activo entre el labio y la encía y se difunde desde allí a la sangre.
- [0044] Los ejemplos de unidades de dosificación sólidas abarcadas por la presente invención incluyen pastillas, grageas, comprimidos y películas. Conforme a una forma de realización preferida, la unidad de dosificación es una pastilla, más preferiblemente una pastilla comprimida.
- 35 [0045] La unidad de dosificación sólida típicamente tiene un peso de entre 60 y 500 mg, más preferiblemente entre 70 y 300 mg, y de la forma más preferible entre 75 y 200 mg.
- 40 [0046] Las partículas recubiertas en la unidad de dosificación sólida tienen preferiblemente un tamaño medio ponderado en volumen entre 10 y 400 μm , más preferiblemente entre 25 y 300 μm y de la forma más preferible entre 50 y 250 μm .
- 45 [0047] Las partículas recubiertas representan preferiblemente un 10-90 % en peso, más preferiblemente un 20-80 % en peso y de la forma más preferible un 30-70 % en peso de la unidad de dosificación sólida, donde el resto de la unidad de dosificación consiste en uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- [0048] Conforme a una forma de realización, las partículas recubiertas en la unidad de dosificación sólida contienen 0,05-8 % en peso, más preferiblemente 0,1-7 % en peso, aun más preferiblemente 0,2-6 % en peso y de la forma más preferible 0,3-5 % en peso de oxitocina, todos los porcentajes calculados en peso del recubrimiento.
- 50 [0049] La unidad de dosificación sólida de la presente invención contiene típicamente oxitocina en una cantidad de 40-600 μg , más preferiblemente 80-500 μg , aun más preferiblemente 100-450 μg y de la forma más preferible 150-400 μg .
- 55 [0050] Conforme a otra forma de realización, las partículas recubiertas en la unidad de dosificación sólida contienen 0,2-10 % en peso, más preferiblemente 0,5-9,5 % en peso, aun más preferiblemente 1-9 % en peso y de la forma más preferible 2-8,5 % en peso de carbetocina, todos los porcentajes calculados en peso del recubrimiento.
- 60 [0061] El agente tampón en el recubrimiento tiene preferiblemente un rango de tampón de pH de 4,0 a 5,5, más preferiblemente de 4,2 a 5,2. El rango de tampón de pH de un agente tampón se puede determinar disolviendo 1 g del agente tampón en 10 ml de agua destilada a 20 °C y midiendo el pH después de que todos los componentes solubles de la unidad de dosificación se hayan disuelto en el agua.
- 65 [0062] El agente tampón en el recubrimiento se selecciona preferiblemente de entre citrato, acetato, aspartato y combinaciones de los mismos. El término "citrato", a menos que se indique lo contrario, abarca tanto el ácido cítrico

completamente protonado como las sales de ácido cítrico. El mismo sirve, *mutatis mutandis*, para otros agentes tampón.

5 [0063] El glucano ramificado está contenido preferiblemente en el recubrimiento en una concentración de 20-70 % en peso, más preferiblemente de 22-65 % en peso y de la manera más preferible de 24-60 % en peso, todos los porcentajes calculados en peso del recubrimiento.

10 [0064] Los ejemplos de glucanos ramificados que se pueden emplear conforme a la presente invención incluyen dextrano, glicógeno, amilopectina y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, el dextrano ramificado empleado es un α -glucano. Más preferiblemente, el glucano ramificado empleado es dextrano.

15 [0065] En una forma de realización particularmente preferida el glucano ramificado es un dextrano hidrolizado. El dextrano hidrolizado tiene un peso molecular medio entre 10-2000 kDa, más preferiblemente entre 10-1000 kDa, aun más preferiblemente entre 10-500 kDa y de la forma más preferible entre 10-200 kDa.

20 [0066] Además de la PCS, el agente tampón y el glucano ramificado, el recubrimiento de las partículas recubiertas puede contener opcionalmente hasta un 70 % en peso, más preferiblemente hasta un 65 % en peso y de la manera más preferible hasta un 60 % en peso de uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, donde todos los porcentajes se calculan en peso del recubrimiento.

25 [0067] El uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables que están contenidos opcionalmente en el recubrimiento de las partículas recubiertas incluyen una amplia variedad de ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como cationes de metal divalentes, polisacáridos (diferentes del glucano ramificado), los polímeros sintéticos (por ejemplo, p polivinilpirrolidona, polietilenglicol) proteínas (por ejemplo, gelatina), reactivos redox, secuestrantes, alcoholes de azúcar, azúcares y combinaciones de los mismos. El término "polisacáridos" incluye polisacáridos modificados, tales como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa y maltodextrina.

30 [0068] Conforme a una forma de realización preferida, el recubrimiento contiene 0,1-10 % en peso de catión de metal divalente, más preferiblemente 0,3-6 % en peso y de la manera más preferible de 0,5-4 % en peso de catión de metal divalente, todos los porcentajes calculados en peso del recubrimiento.

35 [0069] Preferiblemente, el catión de metal divalente y la PCS están presentes en el recubrimiento de las partículas recubiertas en una proporción molar entre 1:1 y 1000:1, más preferiblemente en una proporción molar entre 2:1 y 300:1 y de la manera más preferible en una proporción molar entre 4:1 y 100:1.

40 [0070] El catión de metal divalente empleado en el recubrimiento se selecciona preferiblemente de entre Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} y combinaciones de los mismos. Más preferiblemente, el catión de metal divalente se selecciona de entre Zn^{2+} , Ca^{2+} y combinaciones de los mismos. De la manera más preferible, el catión de metal divalente es Zn^{2+} .

45 [0071] El recubrimiento de las partículas recubiertas contiene preferiblemente 20-75 % en peso, más preferiblemente 30-70 % en peso y de la manera más preferible 40-65 % en peso, calculado en peso del recubrimiento, de un ligante seleccionado de entre hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona, polietilenglicol y combinaciones de los mismos. De la manera más preferible, el ligante empleado en el recubrimiento es HPMC.

50 [0072] Conforme a una forma de realización preferida, el recubrimiento de las partículas recubiertas contiene 0,01-10 % en peso de un secuestrante, más preferiblemente contiene 0,05-3 % en peso del secuestrante, de la manera más preferible contiene 0,2-1,5 % en peso del secuestrante, todos los porcentajes calculados en peso del recubrimiento.

[0073] El secuestrante empleado en el recubrimiento es preferiblemente EDTA.

55 [0074] Según otra forma de realización preferida, el recubrimiento de las partículas recubiertas contiene 0,01-10 % en peso de reactivo redox. De la manera más preferible, dichas partículas contienen entre 0,05-3 % en peso de reactivo redox, de la manera más preferible entre 0,2-1,5 % en peso de reactivo redox, todos los porcentajes calculados en peso del recubrimiento.

60 [0075] El reactivo redox es típicamente un pequeño compuesto de molécula, con un peso molecular generalmente inferior a aproximadamente 1000 g/mol, preferiblemente inferior a aproximadamente 500 g/mol.

65 [0076] Conforme a una forma de realización, el agente redox es un oxidante que es capaz de promover la conversión oxidante de grupos tiol en enlaces disulfuro. Los ejemplos de dichos oxidantes incluyen ácido ascórbico, derivados del ácido ascórbico (por ejemplo, ésteres de ascorbato), yodato, bromato y persulfato.

[0077] Conforme a otra forma de realización, el agente redox comprende al menos un grupo funcional tiol (SH) que puede actuar como un agente reductor u oxidante para enlaces disulfuro, tioles o especies de tiolato presentes en la PCS y, por lo tanto, moderar las reacciones de intercambio de disulfuro moderado entre péptidos. Los ejemplos preferidos incluyen ditiotreitól, mercaptoetanol, cisteína, homocisteína, metionina y glutatión (reducido).

[0078] Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden emplear en la unidad de dosificación sólida de la presente invención incluyen, además las partículas recubiertas, lactosa, manitol, xilitol, celulosa microcristalina, sodio de croscarmelosa y combinaciones de los mismos.

[0079] Las unidades de dosificación sólidas de la presente invención se pueden empaquetar de diferentes formas. Preferiblemente, las unidades de dosificación se empaquetan en un blíster que contiene al menos 5 unidades de dosificación.

[0080] Otro aspecto de la invención se refiere al uso de la presente unidad de dosificación en un tratamiento médico, donde el tratamiento comprende la administración bucal, sublingual o sublabial de dicha unidad de dosificación. Preferiblemente, la unidad de dosificación se usa en un tratamiento médico de un mamífero, de la manera más preferible, un humano.

[0081] Según una forma de realización particularmente preferida la unidad de dosificación contiene al menos 2 µg de oxitocina y se usa en el tratamiento de la hemorragia posparto, donde dicho tratamiento comprende la administración bucal, sublingual o sublabial de dicha unidad de dosificación. Aun más preferiblemente, la unidad de dosificación se administra en una cantidad para proporcionar al menos 10 µg de oxitocina, de la manera más preferible, 15-400 µg de oxitocina.

[0082] Según otra forma de realización preferida la unidad de dosificación contiene al menos 10 µg de carbetocina y se usa en el tratamiento de la hemorragia posparto, donde dicho tratamiento comprende la administración bucal, sublingual o sublabial de dicha unidad de dosificación. Aun más preferiblemente, la unidad de dosificación se administra en una cantidad para proporcionar al menos 100 µg de carbetocina, de la manera más preferible 200-2000 µg de carbetocina.

[0083] Según otra forma de realización preferida la unidad de dosificación contiene al menos 5 µg, más preferiblemente al menos 10 µg de atosiban y se usa para prevenir o detener el parto prematuro, donde dicho tratamiento comprende la administración bucal, sublingual o sublabial de dicha unidad de dosificación. Aun más preferiblemente, la unidad de dosificación se administra en una cantidad para proporcionar al menos 100 µg de atosiban, de la manera más preferible 1.000-75.000 µg de atosiban.

[0084] Otro aspecto de la invención se refiere a un método de preparación de una unidad de dosificación sólida, como se ha descrito anteriormente, donde dicho método comprende los pasos de:

- proporcionar una solución acuosa que comprenda la sustancia de control de partos, el agente tampón, el glucano ramificado y opcionalmente uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables;
- combinar la solución acuosa con partículas portadoras para producir partículas recubiertas que comprendan una partícula de núcleo y un recubrimiento que contenga la sustancia de control de partos, el agente tampón, el glucano ramificado y opcionalmente el uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables;
- mezclar las partículas recubiertas con el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y
- formar la mezcla en una unidad de dosificación sólida.

[0085] Típicamente, la solución acuosa tiene un pH en el rango de 3,5 a 5,7, más preferiblemente en el rango de 4,0 a 5,5 y de la manera más preferible, en el rango de 4.2 a 5.2, antes de la extracción del agua.

[0086] Las partículas portadoras pueden estar hechas de cualquier material portador sólido farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de materiales portadores adecuados incluyen alcoholes de azúcar, lactosa, celulosas y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, las partículas portadoras contienen al menos 50 % en peso, más preferiblemente al menos 80 % en peso de un material portador seleccionado de entre manitol, lactosa, celulosas (con celulosas modificadas) y combinaciones de los mismos.

[0087] Las partículas portadoras empleadas en el presente método tienen típicamente un diámetro medio ponderado en masa de 8-350 µm, más preferiblemente de 20-280 µm y de la manera más preferible de 40-240 µm.

[0088] Opcionalmente, el uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables que pueden estar presentes en la solución acuosa son los mismos que los otros ingredientes farmacéuticamente aceptables que pueden estar presentes en el recubrimiento de las partículas recubiertas.

[0089] En una forma de realización preferida, el agua se extrae del recubrimiento de las partículas recubiertas durante o después de la combinación de la solución acuosa con las partículas portadoras.

[0090] La combinación de la solución acuosa con las partículas portadoras y la extracción del agua tienen lugar preferiblemente en un secador de lecho fluido o un granulador. En una forma de realización preferida, el granulador se opera bajo presión reducida para facilitar la extracción del agua por evaporación.

5 [0091] El uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con las partículas recubiertas antes de la formación de la mezcla en una unidad de dosificación sólida son excipientes farmacéuticamente aceptables, tal y como se definen aquí anteriormente en relación con la unidad de dosificación sólida.

10 [0092] La formación de la mezcla de partículas recubiertas y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una unidad de dosificación sólida comprende preferiblemente la compactación de esta mezcla.

15 [0093] La compatibilidad es la capacidad de un lecho de polvo para formar una pastilla mecánicamente fuerte; mientras que la compresibilidad es la capacidad de un lecho de polvo para comprimirse y, en consecuencia, reducir su volumen. La compactación aplicable a un polvo farmacéutico consiste en los procesos simultáneos de compresión y consolidación de un sistema bifásico (partículas sólido-gas) debido a una fuerza aplicada. La consolidación se refiere al aumento de la fuerza mecánica de un material como resultado de las interacciones partícula/partícula.

20 [0094] La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

25 [0095] Se preparó una oxitocina que contiene polvo recubierto pulverizando una solución acuosa de oxitocina, ácido cítrico, citrato de sodio, cloruro de zinc, dextrano hidrolizado (dextrano 40) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) sobre polvo de manitol en un secador de lecho fluido. La solución de pulverización se preparó añadiendo los ingredientes mostrados en la tabla 1 en las cantidades indicadas a 200 ml de agua destilada y ajustando el pH a 4,6 (usando HCl o NaOH).

30

Tabla 1

Ingrediente	gramos
Oxitocina	0,25
Anhidro de ácido cítrico	0,27
Dihidrato de citrato de sodio	0,80
Cloruro de zinc	0,27
Dextrano 40	2,5
HPMC	4,0

35 [0096] El polvo de manitol usado tenía un diámetro medio ponderado en masa de 200 µm. La composición (seca) del polvo de manitol recubierto seco obtenido del secador de lecho fluido se muestra en la tabla 2. El contenido de agua estimado del polvo recubierto fue del 2-3 % en peso.

Tabla 2

Ingrediente	% en peso
Oxitocina	0,16
Ácido cítrico	0,17
Citrato de sodio	0,51
Cloruro de zinc	0,17
Dextrano 40	1,58
HPMC	2,53
Manitol	94,88

40 [0097] A continuación, el polvo recubierto se combinó con excipientes (lactosa, glicolato de almidón de sodio, ácido ascórbico, Ludiflash® y estearil fumarato de sodio) para producir la formulación de pastillas descrita en la tabla 3.

Tabla 3

Ingrediente	% en peso
Polvo recubierto	45,46

Lactosa	10,00
Glicolato de almidón de sodio	5,00
Ácido ascórbico	2,50
Ludiflash®	35,54
Estearil fumarato de sodio	1,50

[0098] La formulación de pastillas anteriormente mencionada se comprimió en pastillas de 100 mg. Cada pastilla contenía 73 µg (43,2 UI) de oxitocina. Tanto el polvo recubierto como las pastillas se pueden almacenar en condiciones ambientales durante varios meses sin que se observe una disminución sustancial en el contenido de oxitocina.

Ejemplo 2

[0099] Se repite el ejemplo 1, excepto que esta vez se pulveriza más solución de pulverización sobre el polvo de manitol

[0100] La composición del polvo de manitol recubierto seco obtenido del secador de lecho fluido se muestra en la tabla 4.

Tabla 4

Ingrediente	% en peso
Oxitocina	0,37
Ácido cítrico	0,39
Citrato de sodio	1,18
Cloruro de zinc	0,39
Dextrano 40	3,65
HPMC	5,84
Manitol	88,19

[0101] Este polvo de oxitocina recubierto se combina con excipientes (lactosa, glicolato de almidón de sodio, ácido ascórbico, Ludiflash® y estearil fumarato de sodio) para producir la formulación de pastillas descrita en la tabla 5.

Tabla 5

Ingrediente	% en peso
Polvo recubierto	45,46
Lactosa	10,00
Glicolato de almidón de sodio	5,00
Ácido ascórbico	2,50
Ludiflash®	35,54
Estearil fumarato de sodio	1,50

[0102] La formulación de pastillas anteriormente mencionada se comprime en pastillas de 100 mg. Cada pastilla contiene 0,17 mg (100 UI) de oxitocina.

Ejemplo 3

[0103] El ejemplo 1 se repite, excepto que esta vez se pulverice aun más solución de pulverización sobre el polvo de manitol que en el ejemplo 2.

[0104] La composición del polvo de manitol recubierto seco obtenido del secador de lecho fluido se muestra en la tabla 6.

Tabla 6

Ingrediente	% en peso
Oxitocina	0,73
Ácido cítrico	0,77

Citrato de sodio	2,35
Cloruro de zinc	0,79
Dextrano 40	7,31
HPMC	11,69
Manitol	76,35

[0105] Este polvo de oxitocina recubierto se combina con excipientes (lactosa, glicolato de almidón de sodio, ácido ascórbico, Ludiflash® y estearil fumarato de sodio) para producir la formulación de pastillas descrita en la tabla 7.

5

Tabla 7

Ingrediente	% en peso
Polvo recubierto	45,46
Lactosa	10,00
Glicolato de almidón de sodio	5,00
Ácido ascórbico	2,50
Ludiflash®	35,54
Estearil fumarato de sodio	1,50

[0106] La formulación de pastillas anteriormente mencionada se comprime en pastillas de 100 mg. Cada pastilla contiene 0,33 mg (200 UI) de oxitocina.

10 **Ejemplo 4**

[0107] Se prepararon polvos recubiertos que contenían oxitocina pulverizando 4 soluciones acuosas diferentes de oxitocina, ácido cítrico, citrato de sodio, cloruro de zinc y glucano ramificado sobre polvo de manitol en un granulador de alta cizalladura, seguido de secado a 40 °C. Se evaluaron cuatro glucanos ramificados diferentes, es decir, dextrano 20, dextrano 40, dextrano 60 y almidón pregelatinizado. Las soluciones de pulverización se prepararon añadiendo los ingredientes anteriormente mencionados a agua desmineralizada y ajustando el pH a 4,6 (usando HCl o NaOH). El polvo de manitol usado tenía un diámetro medio ponderado en masa de 100 µm.

[0108] A continuación, los polvos recubiertos (contenido de agua aproximadamente < 1 % en peso) se combinaron con excipientes (lactosa, glicolato de almidón de sodio, ácido ascórbico, Ludiflash® y estearato de magnesio) para producir las formulaciones de pastillas (peso en seco) mostradas en la tabla 8.

Tabla 8

	Partes en peso			
	1	2	3	4
Granulado				
Oxitocina	0,33	0,33	0,33	0,33
Anhidro de ácido cítrico	0,33	0,33	0,33	0,33
Dihidrato de citrato trisódico	1,00	1,00	1,00 1	,00
Cloruro de zinc	0,35	0,35	0,35	0,35
Dextrano 40	3,30			
Almidón pregelatinizado ¹		3,32		
Dextrano 20			3,29	
Dextrano 60				3,31
Manitol	44,61	44,68	44,72	44,71
Pastilla				
Granulado	49,93	50,03	50,05	50,05
Monohidrato de lactosa	9,99	10,03	9,98	10,05
Glicolato de almidón de sodio	5,03	5,03	5,01	5,03
Ludiflash®	33,99	33,91	33,97	33,94
Estearato de magnesio	1,07	1,00	1,00	1,00

Total	100,00	100,00	100,00	100,00
1 Almidón 1500®, ex Colorcon (una mezcla de almidón de maíz y almidón pregelatinizado, que comprende 73 % de amilopectina y 27 % de amilasa).				

[0109] Las formulaciones de pastillas anteriormente mencionadas se comprimieron en pastillas de 100 mg. Cada pastilla contenía 333 µg (200 UI) de oxitocina.

[0110] La estabilidad de estas pastillas se investigó almacenando estas pastillas en sobres de aluminio a 40 °C y con una humedad relativa del 75 %. Después de 6 meses de almacenamiento en estas condiciones, el contenido de oxitocina de las 4 pastillas evaluadas había disminuido en no más de un pequeño porcentaje.

Ejemplo 5

[0110] La estabilidad de estos comprimidos se investigó almacenando estos comprimidos en sobres de aluminio a 40 °C y con una humedad relativa del 75 %. Después de 6 meses de almacenamiento en estas condiciones, el contenido de oxitocina de las 4 pastillas evaluadas había disminuido en no más de un pequeño porcentaje.

Ejemplo 5

[0111] El granulado número 1 del ejemplo 4 se usó para preparar pastillas de 4 formulaciones de pastillas diferentes. Las composiciones de estas formulaciones de pastillas se muestran en la tabla 9.

Tabla 9

	partes en peso			
	1	2	3	4
Granulado de oxitocina	49,92	50,00	50,00	50,00
Monohidrato de lactosa	10,08	10,05		9,94
Sodio de croscarmelosa	4,99	5,02	5,00	5,05
Sílice amorfo ¹			2,03	
Ludiflash®	34,01			
Manitol		33,33	41,99	
Prolsolv ODT ²				33,99
Estearato de magnesio	1,00	1,00	1,00	1,00
Total	100,00	100,00	100,00	100,00
1 Sílice AL-1 FP (ex W.R Grace & Co.)				
2 Ex JRS Pharma (celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, manitol, fructosa, crospovidona)				

[0112] Estas formulaciones de pastillas se comprimieron en pastillas de 100 mg. Cada pastilla contenía 333 µg (200 UI) de oxitocina.

[0113] La estabilidad de estas pastillas se investigó almacenando estas pastillas en sobres de aluminio a 40 °C y una humedad relativa del 75 %. Después de 6 meses de almacenamiento en estas condiciones, el contenido de oxitocina de 4 pastillas evaluadas había disminuido en no más de aproximadamente un 10 por ciento.

Ejemplo comparativo 6

[0114] Se prepararon soluciones madre de 200 ml en base a la formulación mostrada en la tabla 1. El agua usada estaba a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C). Los ingredientes sólidos, salvo la oxitocina, se introdujeron en un contenedor. Se añadió aproximadamente el 90 % del agua requerida, seguido de una agitación continua con un agitador magnético hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se añadió oxitocina y el pH de la solución se ajustó con 1M de HCl o 1M de NaOH al valor de pH requerido (véase la tabla 1). Se añadió y mezcló la cantidad restante de agua. La solución se almacenó a 2-8 °C.

Tabla 10

Ingredientes	
Anhidrato de ácido cítrico	0,265 g
Dihidrato de citrato de sodio	0,805 g

EDTA	0,200 g
Oxitocina	0,022 g
HCl	qs
NaOH	qs
Agua purificada	200 ml
pH	5,2

[0115] Se prepararon soluciones añadiendo ingredientes adicionales (véase la tabla 11) a 20 ml de la solución madre (a temperatura ambiente). Las soluciones se agitaron hasta que se disolvieron todos los sólidos. Después de la adición de los ingredientes se midió el pH (tabla 11).

5

Tabla 11

Solución	Ingrediente (g)	pH
1	1 g de manitol	5,23
2	1 g de sacarosa + 0,4 g de rafinosa	5,24
3	1 g de dextrano 40	5,28

[0116] Se liofilizaron muestras de 10 ml de estas soluciones durante la noche usando un liofilizador de mesa. El polvo liofilizado se almacenó a 2-8 °C. Además, se almacenaron muestras de 10 ml de estas soluciones a 2-8 °C.

10

[0117] Después de la preparación de todas las muestras, las muestras se transfirieron a condiciones de prueba de estabilidad acelerada (40 °C/75 % de RH). La concentración de oxitocina se determinó en muestras tomadas al principio de la prueba de estabilidad (t=0) y 1 mes más tarde. Para la muestra 3, la concentración de oxitocina también se midió después de 2 meses de prueba de estabilidad acelerada. Los resultados de estos análisis se muestran en la tabla 12.

15

Tabla 12

Muestra	% ¹ de oxitocina en solución		% ¹ de oxitocina en polvo	
	1 mes	2 meses	1 mes	2 meses
1	56,7	-	83,5	-
2	57,0	-	80,3	-
3	48,4	26,9	99,4	101,1

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

REIVINDICACIONES

1. Unidad de dosificación farmacéutica sólida desintegrante por vía oral que tiene un peso de entre 50 y 1.000 mg, donde dicha unidad de dosificación consiste en:
- 5
- 5-100 % en peso de partículas recubiertas que comprenden 50-99 % en peso de una partícula de núcleo y 1-50 % en peso de un recubrimiento que envuelve la partícula de núcleo, donde dicho recubrimiento consiste en:
 - 10 – 0,01-10 % en peso de una sustancia de control de partos seleccionada de entre oxitocina, carbetocina, atosiban y combinaciones de las mismas;
 - 5-50 % en peso de agente tampón;
 - 15-80 % en peso de glucano ramificado;
 - 0-78 % en peso de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables;
 - 15 • 0-95 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
- donde la unidad de dosificación sólida comprende al menos 20 µg de la sustancia de control de partos y tiene un rango de tampón de pH de 3,5-5,7,
- 20 donde el rango de tampón de pH de la unidad de dosificación sólida se determina dispersando 1 g de la unidad de dosificación sólida en 10 ml de agua destilada a 20 °C y midiendo el pH después de que todos los componentes solubles de la unidad de dosificación se hayan disuelto en el agua.
2. Unidad de dosificación según la reivindicación 1, donde el agente tampón tiene un rango de tampón de pH de 4,0 a 5,5.
3. Unidad de dosificación según la reivindicación 1 o 2, donde el agente tampón se selecciona de entre citrato, acetato, aspartato y combinaciones de los mismos.
- 30 4. Unidad de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el glucano ramificado es dextrano hidrolizado con un peso molecular medio en el rango de 10-200 kDa.
5. Unidad de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la sustancia de control de partos es oxitocina.
- 35 6. Unidad de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la sustancia de control de partos es carbetocina.
7. Unidad de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la sustancia de control de partos es atosiban.
- 40 8. Unidad de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el recubrimiento contiene 0,02-10 % en peso de catión de metal divalente.
- 45 9. Unidad de dosificación según la reivindicación 8, donde el catión de metal divalente y la sustancia de control de partos están presentes en el recubrimiento en una proporción molar entre 5:1 y 1000:1, preferiblemente una proporción molar entre 10:1 y 300:1.
10. Unidad de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la partícula de núcleo contiene al menos 50 % en peso, más preferiblemente al menos 80 % en peso de un material portador seleccionado de entre manitol, lactosa, celulosas y combinaciones de los mismos.
- 50 11. Unidad de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de entre lactosa, manitol, xilitol, celulosa microcristalina, sodio de croscarmelosa y combinaciones de los mismos.
- 55 12. Unidad de dosificación para su uso en un tratamiento médico, donde el tratamiento comprende la administración bucal, sublingual o sublabial de una unidad de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
- 60 13. Unidad de dosificación según la reivindicación 12 para su uso en el tratamiento de la hemorragia posparto, donde dicha unidad de dosificación contiene una sustancia de control de partos seleccionada de entre oxitocina, carbetocina y combinaciones de las mismas.

14. Unidad de dosificación según la reivindicación 12 para prevenir o interrumpir el parto prematuro, donde dicha unidad de dosificación contiene atosiban.

5 15. Método de preparación de una unidad de dosificación sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde dicho método comprende los pasos de:

- 10
- proporcionar una solución acuosa que comprenda la sustancia de control de partos, el agente tampón, el glucano ramificado y opcionalmente uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables;
 - combinar la solución acuosa con partículas portadoras para producir partículas recubiertas que comprendan una partícula de núcleo y un recubrimiento que contenga la sustancia de control de partos, el agente tampón, el glucano ramificado y opcionalmente el uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables;
 - mezclar las partículas recubiertas con el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y
 - formar la mezcla en una unidad de dosificación sólida.