

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 261**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/21 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61J 1/03 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
B65D 85/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2012** **PCT/EP2012/000803**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.08.2012** **WO12113564**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2012** **E 12707232 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018** **EP 2678000**

54 Título: **Gránulos estabilizados que contienen trinitrato de glicerilo**

30 Prioridad:

25.02.2011 DE 102011012491

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

13.06.2018

73 Titular/es:

G. POHL-BOSKAMP GMBH & CO. KG (100.0%)
Kieler Strasse 11
25551 Hohenlockstedt, DE

72 Inventor/es:

ZIMMECK, THOMAS;
UECK, HENNING y
GEHRICKE, JULIA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 672 261 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

Gránulos estabilizados que contienen trinitrato de glicerilo

Campo de la invención

La presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas sólidas de sustancias activas volátiles o inestables. En particular, la presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas sólidas para administración oral o bucofaríngea que contienen la sustancia activa trinitrato de glicerilo (nitroglicerina, denominada a continuación en su forma abreviada GTN por sus iniciales en inglés), cuyas preparaciones se estabilizan de forma inesperada y sorprendente mediante la adición de un estabilizante que comprende un éster no volátil.

Antecedentes

El GTN es una sustancia activa que se usa en el tratamiento de ataques de angina de pecho, entre otros usos, en el que se usa especialmente en situaciones de emergencia en las cuales la forma farmacéutica debe ser capaz de un inicio de acción rápido. En este contexto, la administración sublingual ha probado ser muy eficaz con una absorción rápida de la sustancia activa y un rápido alivio de los síntomas. Además de los pulverizadores sublinguales, las disoluciones para infusión o las cápsulas masticables, los comprimidos bucofaríngeos, es decir para la administración sublingual o bucal, se usan como formas farmacéuticas para permitir un rápido comienzo de la acción.

La solicitud de patente europea EP 1.004.294 A1 se refiere a una composición farmacéutica esencialmente anhidra que comprende un compuesto dador de óxido nítrico (NO) tal como el GTN y una composición farmacéutica en forma de una microemulsión obtenida a partir de dicha composición. Las composiciones, que además contienen un compuesto mucoadhesivo y un emulsionante, están previstas para uso tópico, p. ej. en forma de ungüentos o supositorios.

Los pulverizadores para administración sublingual, que se usan para pulverizar la dosis que contiene la sustancia activa debajo de la lengua, proporcionan una aplicación directa y rápida de la sustancia activa disuelta sobre la mucosa oral muy reabsorbente. Sin embargo, es necesario que los pacientes afectados lleven consigo a todas partes y durante todo el tiempo una botella de pulverización relativamente voluminosa con el fin de asegurar su acceso inmediato al producto medicinal en emergencias y permitir una rápida administración del GTN. Alternativamente, las cápsulas masticables que contienen la sustancia activa como una disolución oleosa pueden ser llevadas como dosis individuales en blísteres. Sin embargo, una parte del ingrediente activo que se libera abriendo las cápsulas rasgándolas con los dientes nunca alcanza el área sublingual, su absorción se retrasa o se pierde al tragarlo. Los comprimidos sublinguales representan una alternativa adicional a las disoluciones para pulverización y las cápsulas masticables porque se colocan directamente bajo la lengua para liberar rápidamente la sustancia activa. Sin embargo, estas también tienen muchas desventajas que son bien conocidas.

El GTN no es una sustancia estable. Es explosivo como sustancia pura y se usa como explosivo en forma de dinamita. Además, el GTN es volátil incluso cuando se prepara como un producto medicinal sólido disponible comercialmente. Las disoluciones flegmatizadas con etanol, propilenglicol o triglicéridos de cadena media, por ejemplo, son menos reactivas y permiten la preparación segura de concentrados de GTN en forma líquida. Como un éster triple, el GTN se hidroliza fácilmente tanto en el intervalo de pH ácido como alcalino. Las reacciones de degradación forman dinitrato de 1,3- o 1,2-glicerilo (GDN) y mononitrato de 1- o 2-glicerilo (GMN) lo que limita la estabilidad durante el almacenamiento y la durabilidad de las formulaciones de GTN.

La solicitud de patente británica GB 1.205.019 se refiere a una forma de dosificación unitaria oral sólida que comprende trinitrato de glicerilo (es decir, GTN) contenido en una mezcla soluble en agua de un material base y un plastificante, la cual se prepara por granulación por fusión. Las composiciones ejemplo contienen GTN, polietilenglicol 4000 como material base, glicerol como plastificante y monoestearato de glicerilo. Se usó el GTN como disolución al 1% en alcohol que se evapora durante el procedimiento. El glicerol contenido en dicha composición ayuda a estabilizar el GTN (página 4, columna derecha, líneas 63-64).

El artículo de Pikal, M. J. *et al.* (*Journal of Pharmaceutical Sciences*, 65 (9), 1976, 1278-1284), que trata de la presión de vapor de la nitroglicerina (es decir, GTN) en comprimidos moldeados sublinguales, indica que el problema principal de los comprimidos de GTN es su inestabilidad física. Debido a la volatilización del GTN de los comprimidos, puede ser absorbido en el material de envasado o experimenta transferencia permanente entre tabletas. Se mostró que aditivos tales como la povidona o el polietilenglicol disminuyen la presión de vapor del GTN y, por lo tanto, reducen su migración entre tabletas o dentro de la tableta.

Otros aditivos solubles en nitroglicerina y su influencia en la estabilidad de los comprimidos moldeados de nitroglicerina se describen en Pikal, M. J. *et al.* (*Journal of Pharmaceutical Sciences*, 73 (11), 1984, 1608-1612). Además de la povidona y varios tipos de polietilenglicoles, se ha investigado el efecto de, por ejemplo, el estearato de polioxilo (40), octoxinol, polisorbato 20 y monoglicéridos 100% acetilados, por medio de los que el GTN se usó en forma flegmatizada como triturado con lactosa. Aunque varios de los aditivos estudiados proporcionan una uniformidad de contenido aceptable si los comprimidos se almacenan en botellas cerradas, la mayoría de los

compuestos aceleraron la descomposición del GTN. Solo se encontró que el octoxinol y los monoglicéridos 100% acetilados estabilizaron la uniformidad del contenido de los comprimidos de GTN con pérdida de la estabilidad química no mensurable.

La patente estadounidense US-4.542.013, que se refiere a una matriz de difusión polimérica esencialmente libre de disacáridos para la administración sistémica transdérmica del GTN, describe triturados de GTN que comprenden, en lugar de lactosa, alcohol polivinílico o polivinilpirrolidona, así como disoluciones que comprenden GTN en polietilenglicol, dipropilenglicol, diacetina o acetina.

Según el "*Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition*", 2005, Pharmaceutical Press, Londres, ISBN: 0853696187, págs. 308-310, el monoestearato de glicerilo puede ser usado en preparaciones farmacéuticas como estabilizador, *inter alia*.

La solicitud de patente internacional WO 99/17.766 se refiere a comprimidos de GTN prensados directamente para administración sublingual que comprenden GTN como triturado con lactosa, monohidrato de lactosa, dióxido de silicio, almidón pregelatinizado, estearato de calcio, así como monoestearato de glicerilo. Se demostró que los comprimidos eran estables durante el almacenamiento en botellas cerradas con respecto a la uniformidad del contenido y la integridad química del fármaco.

Hasta ahora, los comprimidos de GTN disponibles comercialmente se han rellenado en botellas de vidrio que deben ser manejadas con un cierto nivel de precaución cuando los pacientes las llevan consigo. Además, la retirada de un solo comprimido puede ser difícil en una situación de emergencia, debido al pequeño tamaño de los comprimidos, entre otras razones. Por lo tanto, hay una necesidad no satisfecha durante mucho tiempo de formas alternativas de compuestos sólidos que contengan GTN, que sea fácil para los pacientes llevarlas consigo en una forma de dosificación unitaria, p. ej. en un contenedor pequeño o para el bolsillo de chaqueta, y que aseguren simultáneamente suficiente estabilidad, administración sencilla y un inicio de acción rápido.

Los envases tubulares monodosis (denominados *stick packs* en inglés) representan una configuración farmacéutica alternativa para dosis individuales. Se pueden elaborar para contener el producto medicinal como gránulos o polvo sueltos y permite tanto transporte cómodo del producto medicinal como una dosificación simple y fácil, que es especialmente importante en situaciones de emergencia. Sin embargo, los polvos o gránulos que contienen GTN – con su área superficial total esencialmente mayor en comparación con los comprimidos – representan un reto incluso mayor con respecto a la estabilización de la composición en cualquier tipo de configuración de envasado incluyendo los envases tubulares monodosis. En el caso del GTN, la mayor estabilidad posible durante el almacenamiento es especialmente crítica para permitir que el paciente lleve consigo siempre una dosis unitaria tal como, pero sin estar limitado, un envase tubular monodosis; llevarlo consigo, por ejemplo en el bolsillo de la camisa, puede someterlo a aumentos de temperatura importantes y condiciones de estrés asociadas lo que puede violar las condiciones de almacenamiento recomendadas para los compuestos de GTN convencionales.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar una preparación farmacéutica sólida que contiene GTN, muy estable, que sea adecuada para administración bucofaríngea y que pueda ser utilizada en la producción de una forma farmacéutica tal como polvos, gránulos o comprimidos, que los pacientes puedan llevar consigo de forma cómoda en una configuración de dosis unitaria irrompible, fácil de usar, tal como, pero sin limitarse a ellas, dosis unitarias en un envase tubular monodosis. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método de producción para asegurar la elaboración segura y fiable a escala industrial de una preparación que contiene GTN muy estabilizada y medicina de consumo.

Sumario de la invención

La presente invención aprovecha el sorprendente hallazgo de que se pueden elaborar preparaciones no líquidas de GTN muy estables usando un procedimiento nuevo en el que el GTN se combina con ésteres de ácido carboxílico no volátiles. Los ésteres que son adecuados para este objetivo son aquellos con un punto de fusión de 60°C o menos y que pueden ser líquidos o adoptar una consistencia pastosa o semisólida a temperatura ambiente que varía de aproximadamente 15°C a aproximadamente 25°C. Como se ha descrito en la presente memoria, ahora se ha descubierto que se obtiene una preparación de GTN no líquida muy estabilizada cuando el GTN, flegmatizado en un diluyente adecuado para formar un concentrado de GTN, se pone en contacto a continuación con un material portador adecuado lo que produce una lechada que contiene GTN que a continuación (o al mismo tiempo) se mezcla con un estabilizante adecuado según las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria. El absorbato que contiene GTN resultante es muy estable. El absorbato resultante está en forma de polvo o gránulos. Sin pretender estar vinculado por la teoría, el estabilizante atrapa el GTN sobre y/o dentro del material portador evitando de este modo la volatilización o el escape del GTN desde el absorbato no líquido. Por lo tanto, la invención da lugar a una durabilidad muy prolongada y una estabilidad aumentada en comparación con las preparaciones de GTN convencionales, incluyendo el GTN en un diluyente usado habitualmente con objetivos de flegmatización.

La presente invención es un avance significativo en la preparación y la disponibilidad clínica de medicinas estabilizadas con una durabilidad prolongada cuyo ingrediente activo sea, por su naturaleza, volátil e inestable tal como, pero sin estar limitado, el GTN. La presente invención tiene implicaciones de largo alcance para la química

médica y formulación hasta ahora no disponibles.

En un aspecto, la presente invención proporciona una preparación farmacéutica sólida con la sustancia activa trinitrato de glicerilo para la administración oral o bucofaríngea en forma de polvo o gránulos, caracterizada por que contiene un absorbato que comprende entre 0,05 y 2% en peso de trinitrato de glicerilo (GTN) y un estabilizante éster no volátil sobre un material portador, en la que el estabilizante éster no volátil tiene un punto de fusión no superior a 60°C. Algunas preparaciones preferidas contienen entre 0,1 y 1% en peso de trinitrato de glicerilo. El estabilizante éster no volátil puede ser sólido o semisólido a una temperatura de 20°C en algunos modos de realización preferidos mientras que en otros el estabilizante éster no volátil puede ser líquido. El estabilizante éster no volátil se elige entre el grupo que consiste en: mono- y di-glicéridos, glicéridos polietoxilados, ésteres de ácido láctico, succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 y triglicéridos sólidos y mezclas de cualquiera de estas sustancias. El estabilizante éster no volátil puede utilizarse a una concentración de 0,2 a 10% en peso, con respecto al peso total de la preparación. Según la presente invención, el GTN, el diluyente y el estabilizante forman una preparación homogénea en algunos modos de realización. En los modos de realización preferidos actualmente, la relación en masa entre el estabilizante éster no volátil y el GTN está entre 2 y 40; y la relación en masa entre el diluyente y el estabilizante éster no volátil está entre 1 y 9,5. El material portador se elige entre el grupo que consiste en: aluminometasilicato de magnesio, fosfato dibásico de calcio, isomalt y mezclas de cualquiera de los anteriores.

Según la presente invención, la preparación farmacéutica sólida descrita anteriormente puede incluir además al menos un excipiente adecuado para administración sublingual que se elige entre el grupo que consiste en: mono-, di- y poli-sacáridos solubles en agua, así como sus alcoholes. En los modos de realización preferidos actualmente, el excipiente adecuado para la administración sublingual se elige entre el grupo que consiste en: fructosa, isomalt, lactosa, maltosa, maltitol, manitol, sorbitol, sacarosa, trehalosa y xilitol, y mezclas de cualquiera de los anteriores. En los modos de realización particularmente preferidos, el excipiente adecuado para la administración sublingual es xilitol y/o isomalt a concentraciones entre 20 y 95% en peso. En modos de realización incluso más preferidos, el excipiente adecuado para la administración sublingual es la isomalt, que está contenida a concentraciones de entre 70 y 95%, con respecto al peso total de la preparación.

En todavía otros modos de realización de la preparación farmacéutica sólida, la preparación comprende además al menos 0,01 a 3,0% en peso de un agente aromatizante.

Según las enseñanzas de la presente invención, cualquiera de las preparaciones sólidas anteriores puede estar en forma de polvo suelto o gránulos sueltos. Pueden estar empaquetados en dosis unitarias en la forma de envases tubulares monodosis o en sobres.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la elaboración de una preparación farmacéutica con la sustancia activa trinitrato de glicerilo para la administración oral o bucofaríngea, caracterizada por que contiene entre 0,05 y 2% en peso de trinitrato de glicerilo (GTN), comprendiendo el procedimiento las etapas de: a) preparar una mezcla que comprende al menos un material portador elegido entre el grupo que consiste en: aluminometasilicato de magnesio, fosfato dibásico de calcio, fructosa, glucosa, isomalt, lactosa, maltosa, maltitol, manitol, sorbitol, sacarosa, trehalosa, xilitol y mezclas de cualquiera de los anteriores; b) preparar una disolución de GTN que comprende al menos un estabilizante éster no volátil cuyo punto de fusión no sea mayor de 60°C; c) añadir de forma gradual la disolución de GTN al material portador; y d) mezclar hasta que la sustancia activa haya sido distribuida homogéneamente, seguido opcionalmente por una etapa de secado.

En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la elaboración de una preparación farmacéutica sólida con la sustancia activa GTN para la administración oral o bucofaríngea, caracterizada por que contiene entre 0,05 y 2% en peso de GTN, comprendiendo el procedimiento las etapas de: a) preparar una disolución de GTN que comprende GTN flegmatizado y al menos un estabilizante éster no volátil; b) añadir de forma gradual la disolución de GTN formada en la etapa a) a un material portador; c) opcionalmente añadir excipientes adicionales; d) mezclar hasta que la sustancia activa haya sido distribuida homogéneamente, seguido opcionalmente por una etapa de secado.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la elaboración de una preparación farmacéutica sólida con la sustancia activa GTN para la administración oral o bucofaríngea, caracterizada por que contiene entre 0,05 y 2% en peso de GTN, comprendiendo el procedimiento las etapas de: a) proporcionar GTN mezclado con al menos un estabilizante éster no volátil; b) añadir de forma gradual la mezcla GTN-estabilizante de la etapa a) a un material portador; c) opcionalmente añadir excipientes adicionales; y d) mezclar hasta que la sustancia activa haya sido distribuida homogéneamente, seguido opcionalmente por una etapa de secado.

Descripción detallada de la invención

Con el propósito de clarificación, y no pretendiendo ser limitante de ninguna manera, se proporciona la definición de los siguientes términos usados en la presente memoria.

Diluyente es una sustancia que permite la flegmatización de una sustancia volátil tal como el GTN y permite la preparación segura de un concentrado líquido. Como también se ha descrito en otra parte de la presente memoria, los diluyentes adecuados incluyen, por ejemplo (pero sin limitarse a ellos), triglicéridos de cadena media (MCT) (p.

ej., C₆₋₁₂), propilenglicol y etanol. Por ejemplo, cuando se hace referencia en la presente memoria a un concentrado de GTN es un GTN flegmatizado en un diluyente adecuado tal como, por ejemplo, MCT.

Estabilizante es una sustancia que aumenta la estabilidad de una sustancia volátil, tal como el GTN, por encima de la que presenta la sustancia en un mero disolvente. Como también se describe en otra parte en la presente memoria, los estabilizantes adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, los ésteres de ácido carboxílico no volátiles. Generalmente hablando y como se ha descrito en otra parte en la presente memoria, los estabilizantes adecuados se pueden elegir entre un grupo de ésteres de ácido carboxílico con una polaridad similar a la del GTN y que pueden ser líquidos, sólidos o semisólidos a temperatura ambiente pero que licúan a aproximadamente 60°C. Para los objetivos de la presente invención los MCT, tales como, por ejemplo, los triglicéridos de cadena media según la Farmacopea Europea no se contemplan como estabilizantes en las enseñanzas de la presente invención.

El material portador es una sustancia no líquida que proporciona una composición según la presente invención como un polvo o un gránulo. Como también se ha descrito en otra parte en la presente memoria, los materiales portadores adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, los hidrocarburos solubles en agua y sus respectivos alcoholes, tales como, pero sin limitarse a ellos, la isomalt que tiene una estructura porosa y compuestos inorgánicos con estructuras porosas tales como, pero sin limitarse a ellos, el fosfato dibásico de calcio anhidro y el aluminometasilicato de magnesio, o mezcla de cualquiera de los anteriores.

Absorbato, como se usa en la presente memoria, significa una composición que comprende una mezcla de al menos un ingrediente activo, tal como GTN en forma flegmatizada, con al menos un material portador y un estabilizante. Para los objetivos de la presente invención, la relación en masa entre el diluyente y el estabilizante en un modo de realización preferido actualmente es 19:5, en algunos modos de realización diferentes preferidos, la relación es 19:10. En todavía otros modos de realización preferidos, la relación en masa diluyente:estabilizante es 19:2, 19:3, 19:4, 19:6, 19:7, 19:8, 19:9, 19:12, 19:15 y 1:1.

Las enseñanzas de la presente invención ha dado lugar al descubrimiento sorprendente e inesperado de que el absorbato fluido con su área superficial de al menos 10 veces en comparación con una forma de comprimido de GTN prensado convencional, puede minimizar o evitar la volatilización y/o evaporación del GTN, incluso aunque el GTN en teoría tiene una mayor oportunidad de escapar debido a la extensa área superficial del absorbato. Un experto en la técnica no habría predicho esto basándose en el estado de la técnica anterior a la presente invención.

Como se ha descrito anteriormente, los objetivos de la presente invención se alcanzan mediante una preparación farmacéutica que contiene GTN que es estable durante el almacenamiento, en forma de polvo o gránulos fluidos que, además de al menos una sustancia portadora no líquida y excipientes adicionales opcionales, comprende al menos una sustancia estabilizante que reduce significativamente la volatilidad del GTN y que se elige entre el grupo de los ésteres no volátiles cuyo punto de fusión no es mayor que 60°C. Sin quedar vinculado por esta teoría, se supone que los ésteres con una polaridad muy cercana a la del GTN rodean las moléculas de GTN sobre la superficie interna del material portador y evitan la volatilización del GTN. Los estabilizantes que son sólidos, semisólidos o pastosos a temperatura ambiente, son especialmente adecuados como se ha ilustrado anteriormente. De nuevo, sin quedar vinculado por esta teoría, actualmente se cree que las disoluciones absorbidas que forman el absorbato, las cuales se solidifican parcial o totalmente después de la preparación, son especialmente eficaces para atrapar el GTN y de este modo evitar que se evapore. Por ejemplo, cuando se usa un portador poroso, el GTN queda encapsulado en los poros del portador a medida que la sustancia estabilizante solidifica en los poros. La preparación farmacéutica según la invención es adecuada para rellenar envases individuales, tales como envases tubulares monodosis, cápsulas o sobres, por ejemplo. En el caso de los envases tubulares monodosis, los materiales y configuraciones particularmente preferidos se describen en (1) la solicitud de patente internacional presentada en la misma fecha con este documento, cuyos contenidos completos se incorporan en la presente memoria como referencia y (2) la solicitud de patente alemana N° DE 10 2011 012491.8, presentada el 25 de febrero de 2011, sobre la que esta solicitud y la solicitud de patente internacional mencionada anteriormente reivindican prioridad. Según el documento DE 10 2011 012491.8 (p. ej., el ejemplo 5) los materiales preferidos para envasar la preparación que contiene GTN según la invención son películas de material compuesto que contienen una capa que comprende un copolímero de unidades de acrilonitrilo y uno o más monómeros distintos (copolímeros AN) sobre la superficie orientada hacia la preparación farmacéutica. En el caso de los envases tubulares monodosis, las más preferidas son películas de material compuesto de aluminio que contienen una capa elaborada con un copolímero de acrilonitrilo-acrilato de metilo o un copolímero acrilonitrilo-acrilato de metilo modificado por impacto en el lado que está en contacto con la composición farmacéutica. Las preparaciones farmacéuticas y métodos de la presente invención también pueden ser utilizados, sin embargo, para la producción eventual de otras formas farmacéuticas sólidas, p. ej. comprimidos, minicompimidos o pellets.

Una ventaja particularmente significativa de un aspecto de la presente invención es que la producción de preparaciones farmacéuticas de ingredientes volátiles inestables puede ser realizada sin el uso de disolventes volátiles e inflamables, permitiendo que las preparaciones sean elaboradas sin utilización de etapas de secado de alto consumo energético y complejos procedimientos de recuperación del disolvente. Sin embargo, la presente invención también contempla la producción de preparaciones farmacéuticas de ingredientes volátiles, tales como GTN flegmatizado en etanol.

En el marco de los ensayos mostrados como ejemplo a continuación, a partir de los cuales se descubrió la invención, se descubrió de forma inesperada que la volatilidad del GTN se reduce significativamente tanto en condiciones de almacenamiento convencionales como en condiciones de estrés mediante el uso de un estabilizante éster no volátil cuyo punto de fusión no sea mayor que aproximadamente 60°C. Para los objetivos de esta invención, no volátil significa que la sustancia estabilizante tiene preferiblemente un punto de ebullición por encima de o aproximadamente de 200°C (medido a presión normal). El punto de fusión máximo preferido de 60° procede del hecho de que el GTN también se calienta a esta temperatura durante el procedimiento de producción del absorbato. Temperaturas superiores deben evitarse debido a problemas de estabilidad del GTN. Un punto de fusión más preferido es de o aproximadamente de 0 a 50°C, un punto de fusión más preferido es de o aproximadamente de 20 a 45°C, y el punto de fusión más preferido es de o aproximadamente de 30 a 40°C. Además, y de forma muy importante, el uso de un éster estabilizante descrito en la presente memoria no compromete las propiedades de disgregación de los gránulos, la liberación de la sustancia activa o su absorción en el cuerpo. Los procedimientos de la presente invención producen una composición ventajosa desde el punto de vista clínico, que induce una rápida absorción de la sustancia activa cuando se administra habitualmente vía la mucosa oral y una rápida reducción resultante de los síntomas del estado en emergencias por peligro para la vida, tales como en un ataque de angina de pecho. Como se ha descrito anteriormente, el componente GTN de la presente invención se proporciona en forma de un concentrado de GTN flegmatizado; en un modo de realización preferido, el diluyente para dicho concentrado es MCT. Debido a sus propiedades explosivas, el GTN previsto para objetivos farmacéuticos es flegmatizado por el fabricante, lo que reduce el riesgo que presentan las propiedades peligrosas. La matriz usada para la flegmatización puede estar en forma líquida y/o de polvo. Por ejemplo, el GTN está disponible comercialmente como una disolución al 5% en MCT, tal como Miglyol® 812, como una disolución al 5% en propilenglicol, como un concentrado al 10% en un triturado con lactosa o una dilución al 2,25% en glucosa. Miglyol® 812 es una preparación que comprende una fracción de ácido graso de un máximo de aproximadamente 2% de ácido caproico (C_{6:0}), aproximadamente 50-80% de ácido caprílico (C_{8:0}), aproximadamente 20-50% de ácido cáprico (C_{10:0}), un máximo de aproximadamente 3% de ácido laúrico (C_{12:0}) y un máximo de aproximadamente 1% de ácido mirístico (C_{14:0}), conforme a los estándares reconocidos en la técnica por la Farmacopea Europea. Si estos concentrados de GTN se usan directamente para la preparación del absorbato según la invención, entonces el diluyente usado para la flegmatización también está contenido en el producto terminado. Según la presente invención, una relación preferida diluyente:estabilizante está entre aproximadamente 1 y 8; más preferiblemente, entre aproximadamente 1,2 y 5,0, incluso más preferiblemente entre aproximadamente 1,5 y 4,0; y lo más preferiblemente entre aproximadamente 1,9 y 3,8. En otros modos de realización igualmente útiles de la presente invención, el GTN puede ser flegmatizado en un disolvente volátil tal como, pero sin estar limitado, etanol; en dichos casos en el producto terminado no hay diluyente o solo hay poco.

La composición que contiene GTN estabilizado según la invención comprende un absorbato que comprende concentraciones de o aproximadamente de 0,2 a 10% en peso del estabilizante éster no volátil que tiene un punto de fusión no superior a o aproximadamente a 60°C; las concentraciones de estabilizante en algunos modos de realización preferidos incluyen 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0 u 8,0% en peso. También se contempla el uso de mezclas de los ésteres estabilizantes descritos. En tales casos, las cantidades se refieren al total de estas sustancias. La concentración de GTN en la composición final de absorbato está en un intervalo de o aproximadamente de 0,05 a 2% en peso; en algunos modos de realización preferidos, las concentraciones de GTN incluyen 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,50, 0,60, 0,70, 0,80, 1,0 ó 1,5% en peso. A menos que se indique de otra forma, todos los porcentajes en peso se refieren a la composición total. La relación en masa de estabilizante(s):GTN está en el intervalo de o aproximadamente de 2 a 40; un modo de realización preferido incluye una relación de 4 a 20, mientras que una relación de 5, 10 y 15 es particularmente preferida en otros modos de realización.

Como se ha explicado previamente, en un modo de realización preferido de la invención el estabilizante éster no volátil cuyo punto de fusión no es superior a o aproximadamente a 60°C se elige entre el grupo de las sustancias líquidas, sólidas, semisólidas o pastosas a temperatura ambiente. En modos de realización particularmente preferidos de la invención, el estabilizante se elige entre un grupo de sustancias que producen una disolución homogénea cuando se mezclan con el concentrado de GTN flegmatizado. Las sustancias estabilizantes especialmente preferidas son sólidas o pastosas a temperatura ambiente, e incluyen triglicéridos, diglicéridos y monoglicéridos; triglicéridos, diglicéridos y monoglicéridos polietoxilados; ésteres del ácido láctico; y succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 (TPGS). Como se ha sugerido anteriormente, se supone que los absorbatos, que solidifican parcial o completamente después de la preparación, son especialmente eficaces para evitar que el GTN se evapore.

En el caso de estabilizantes elegidos entre el grupo que consiste en los triglicéridos, los triglicéridos preferidos incluyen, por ejemplo, grasa dura según la USP/NF, que está disponible comercialmente, p. ej., como Gelucire™ 43/01 de Gattefossé (Saint-Priest Cedex, Francia). En el caso de mono- y di-glicéridos incluyen, por ejemplo, monooleato de glicerol que está disponible comercialmente, p. ej., como Cithrol® GMO HP de Croda GmbH (Nettetal, Alemania), monocaprilcaprato de glicerol según la Farmacopea Europea (Ph. Eur.), vendido por ejemplo con la marca comercial Capmul™ MCM EP por Abitec (Janesville, Estados Unidos), o mono- y di-glicéridos según la USP/NF. Los glicéridos polietoxilados incluyen, por ejemplo, oleoil macrogol-6-glicéridos según la USP/NF, que están disponibles comercialmente, p. ej., como Labrafil® 1944CS de Gattefossé. En otros modos de realización, los

estabilizantes preferidos se eligen entre el grupo que consiste en ésteres del ácido láctico incluyendo, por ejemplo, el lactato de cetilo y el lactato de miristilo, que están disponibles comercialmente, p. ej., como Crodamol™ CL y Crodamol™ ML respectivamente de Croda GmbH (Nettetal, Alemania).

La composición de absorbato según la invención también contiene al menos un material portador farmacéuticamente aceptable caracterizado por un área superficial interior grande capaz de absorber, por ejemplo, líquidos oleosos. Los materiales portadores preferidos de este tipo incluyen, pero sin limitarse a ellos, aluminometasilicato de magnesio según la USP/NF, un ejemplo del cual está disponible comercialmente como Neusilin® US2 de Fuji Chemical Industry (Japón), fosfato dibásico de calcio anhidro según la USP/NF, un ejemplo del cual está disponible comercialmente como Fujicalin® de Fuji Chemical Industry (Japón), isomalt según la Farmacopea Europea, un ejemplo de la cual está disponible comercialmente como Galen IQ™ de BENEIO-Palatin GmbH (Mannheim, Alemania) o mezclas de cualquiera de los tipos anteriores de materiales portadores.

La composición del absorbato según la invención también puede contener otros excipientes farmacéuticamente aceptables que ayudan a la liberación sublingual de la sustancia activa y se eligen (pero sin limitarse a ellos) entre el grupo de mono-, di- y poli-sacáridos solubles en agua, así como sus alcoholes. Este excipiente se elige especialmente entre el grupo que incluye, pero sin limitarse a ellos, fructosa, glucosa, isomalt, lactosa, maltosa, maltitol, manitol, sorbitol, sacarosa, trehalosa y xilitol y/o sus mezclas. En algunos modos de realización preferidos, estos excipientes están presentes con una concentración total de o aproximadamente de 70 a 95% en peso. En el caso de mezclas, la concentración de cada sustancia individual es de o aproximadamente de 20 a 95% en peso, por lo que en algunos modos de realización preferidos diferentes las concentraciones incluyen 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 u 85% en peso. En algunos modos de realización se prefiere especialmente la isomalt. Puede servir tanto como material portador cuando un diluyente para el ingrediente activo, tal como el GTN, es una disolución oleosa, y también puede ser servir como material de relleno.

Además, la preparación del absorbato según la invención puede contener otros excipientes, tales como agentes aromatizantes. Los agentes aromatizantes se usan especialmente en el caso de preparaciones para la administración oral o sublingual con el fin de aumentar la aceptación entre los pacientes. En algunos modos de realización preferidos según la invención, se usan en concentraciones de o aproximadamente de 0,01 a 3,0% en peso, por lo que las concentraciones especialmente preferidas en algunos modos de realización distintos incluyen de o aproximadamente de 0,1, 0,5, 1, 1,5, 2 ó 2,5% en peso.

Una fórmula preferida actualmente comprende:

Contenidos	Cantidad [g]
GTN (5%) en diluyente de MCT	79,35
Monocaprilcaprato de glicerol (Ph. Eur.)	19,85
Fosfato dibásico de calcio anhidro	100,80
Isomalt	1.800,00
Total	2.000,00
Concentración de GTN	0,2%

Otra fórmula preferida actualmente comprende:

Contenidos	Cantidad [g]
GTN (5%) en diluyente de MCT	40,0
Triglicéridos sólidos	20,0
Fosfato dibásico de calcio anhidro	49,9
Isomalt	880,1
Agente aromatizante de menta	10,0
Total	1.000,00
Concentración de GTN	0,2%

Todavía otra fórmula preferida actualmente comprende:

Contenidos	Cantidad [g]
GTN (5%) en diluyente de MCT	40,0
Oleoil macrogol-6-glicéridos	20,0
Fosfato dibásico de calcio anhidro	50,0
Isomalt	880,0
Agente aromatizante de menta	10,0
Total	1.000,00
Concentración de GTN	0,2%

Y todavía otra fórmula preferida actualmente comprende:

Contenidos	Cantidad [g]
GTN (5%) en diluyente de MCT	40,0
Triglicéridos sólidos	10,0
Monocaprilcaprato de glicerol (Ph. Eur.)	10,0
Fosfato dibásico de calcio anhidro	50,0
Isomalt	880,0
Agente aromatizante de menta	10,0
Total	1.000,00
Concentración de GTN	0,2%

5 Y todavía otra fórmula preferida actualmente comprende:

Contenidos	Cantidad [g]
GTN (5%) en diluyente de MCT	40,0
Oleoil macrogol-6-glicéridos	10,0
Triglicéridos	10,0
Fosfato dibásico de calcio anhidro	50,0
Isomalt	880,0
Agente aromatizante de menta	10,0
Total	1.000,00
Concentración de GTN	0,2%

Y otra fórmula preferida actualmente comprende:

Contenidos	Cantidad [g]
GTN (5%) en diluyente propilenglicol	4,0
Monocaprilcaprato de glicerol (Ph. Eur.)	1,0
Fosfato dibásico de calcio anhidro	5,0
Isomalt	89,0
Agente aromatizante de menta	1,0
Total	100,00
Concentración de GTN	0,2%

Y todavía otra fórmula preferida actualmente comprende:

Contenidos	Cantidad [g]
GTN (5%) en diluyente propilenglicol	4,0
Oleoil macrogol-6-glicéridos	2,0
Fosfato dibásico de calcio anhidro	5,0
Isomalt	88,0
Agente aromatizante de menta	1,0
Total	100,00
Concentración de GTN	0,2%

5 Y otra fórmula preferida actualmente comprende:

Contenidos	Cantidad [g]
GTN (5%) en diluyente etanol	4,0
Monooleato de glicerol	4,0
Fosfato dibásico de calcio anhidro	5,0
Isomalt	89,8
Agente aromatizante de menta	1,0
Total	103,8
Concentración de GTN después de evaporación del etanol	0,2%

Y todavía otra fórmula preferida actualmente comprende:

Contenidos	Cantidad [g]
GTN	0,2
Oleoil macrogol-6-glicéridos	4,0
Fosfato dibásico de calcio anhidro	5,0

Isomalt	89,8
Agente aromatizante de menta	1,0
Total	100,0
Concentración de GTN	0,2%

En un aspecto preferido de la invención, el método de producción según la presente invención comprende la mezcla de un concentrado de un producto químico volátil, tal como por ejemplo un concentrado de GTN, en el que el GTN está disuelto en un diluyente adecuado, con un estabilizante éster no volátil cuyo punto de fusión no es mayor que aproximadamente 60°C hasta que se produce una disolución homogénea. En algunos modos de realización, los ésteres estabilizantes que no están ya en forma líquida a temperatura ambiente se calientan hasta una temperatura máxima de aproximadamente 10°C por encima de su punto de fusión y a continuación se mezclan con el concentrado de GTN como se ha descrito anteriormente a esta temperatura. Esta disolución intermedia se mezcla entonces con un material portador que se pulveriza o se granula y se mezcla mecánicamente hasta que se forma un absorbato homogéneo fluido en polvo o gránulos. Para los objetivos de la presente invención, el absorbato fluido en polvo o gránulos significa un absorbato que no tiene una consistencia húmeda u oleosa o pegajosa o que no es un líquido. En otro modo de realización, el concentrado de GTN puede combinarse en primer lugar con un material portador capaz de absorber especialmente grandes cantidades de aceite –hasta 100% de su propio peso, por ejemplo- y a continuación se pueden añadir los otros componentes, tales como el estabilizante. Así, en algunos modos de realización en los que la sustancia activa ahora contenida en un material portador se mezcla con el estabilizante éster no volátil cuyo punto de fusión no es mayor que 60°C, es posible evitar totalmente el uso de disolventes volátiles e inflamables durante el procedimiento de producción. Esto permite la producción de un modo de realización preferido del absorbato según la invención sin etapas de secado de elevado consumo energético y complejos procedimientos de recuperación del disolvente. Por lo tanto, un modo de realización preferido del procedimiento de producción de la presente invención es esencialmente adecuado a escala industrial. Este es un avance importante con beneficios industriales inalcanzables hasta ahora.

Sin embargo, como se ha descrito anteriormente, otros modos de realización del procedimiento de producción de la presente invención contemplan el uso de concentrados de GTN que comprenden un disolvente volátil, tal como el etanol. Incluso en el caso de este procedimiento de producción particular, todavía se puede elaborar con éxito un absorbato estabilizado fluido hasta ahora inalcanzable sin ninguna desventaja o compromiso en el absorbato resultante. En el caso de un modo de realización del método de producción en el que se usa un concentrado de GTN en un diluyente volátil, el concentrado es absorbido por un material portador sólido y al mismo tiempo o en una segunda etapa se añade el éster estabilizante líquido o licuado. La lechada resultante se seca, por ejemplo a una temperatura de 30°C. A continuación se añaden los otros excipientes y se mezclan hasta que se forma un absorbato homogéneo fluido en polvo o granulado.

En todavía otro modo de realización del método de producción de la presente invención, el GTN puede ser diluido, con cuidadosa atención debido al riesgo de explosión, directamente en el éster estabilizante. Esta mezcla es absorbida a continuación por el material portador sólido. A continuación, se añaden los otros excipientes y se mezclan hasta que se forma un absorbato fluido en polvo o granulado. Este procedimiento es más adecuado cuando el estabilizante es un líquido.

En cualquiera de los métodos de producción propuestos descritos en la presente memoria, se puede emplear una etapa de tamizado o disgregación con el fin de mejorar el comportamiento de fluidez de la mezcla en polvo.

En todavía otro modo de realización del método de producción de la presente invención, el método puede diferir de los anteriores en que en primer lugar un concentrado de GTN es absorbido por un material portador sólido y en segundo lugar se añade el éster estabilizante líquido o licuado. A continuación se añaden los otros excipientes y se mezclan hasta que se forma un absorbato homogéneo fluido en polvo o granulado. Este procedimiento es especialmente eficaz si el estabilizante y el GTN en el diluyente no se pueden mezclar de forma homogénea, p. ej. triglicéridos sólidos como estabilizantes y GTN en propilenglicol como diluyente.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la producción de varias formulaciones según la invención.

Ejemplo comparativo 1

Se envasaron individualmente en envases tipo envases tubulares monodosis comprimidos de GTN disponibles comercialmente cada uno de ellos con un peso total de 35 mg que contenían 0,4 mg de GTN y monohidrato de lactosa, monoestearato de glicerol, almidón preaglutinado, estearato de calcio y dióxido de silicio coloidal como excipientes, y se almacenaron a 40°C/75% de humedad relativa durante tres meses.

Ejemplo comparativo 2

Contenidos	Cantidad [g]
GTN en monohidrato de lactosa al 10% como diluyente	0,60
Poliethylenglicol 400	0,36
Isomalt	16,81
Xilitol	12,01
Dióxido de silicio (Aeroperl®)	0,25
Total	30,03
Concentración de GTN	0,20%

- 5 El triturado de la sustancia activa se mezcló bien con el polietilenglicol líquido; se añadieron las otras sustancias en la secuencia listada anteriormente y se mezclaron. Se rellenaron porciones de 200 mg del polvo fluido en envases tubulares monodosis y se almacenaron a 40°C/75% de humedad relativa durante tres meses.

Ejemplo 1

Contenidos	Cantidad [g]
GTN (5%) en diluyente de MCT	1,033
Citrato de trietilo	1,032
Isomalt	16,513
Xilitol	6,248
Dióxido de silicio (Aeroperl®)	0,207
Total	25,033
Concentración de GTN	0,207%

- 10 Se mezcló el citrato de trietilo con el GTN flegmatizado en un diluyente de triglicéridos de cadena media (MCT). La disolución se mezcló bien con la isomalt. A continuación se añadieron el xilitol y finalmente el dióxido de silicio y se continuó la mezcla. Porciones de 200 mg del polvo fluido se rellenaron en envases tubulares monodosis y se almacenaron a 40°C/75% de humedad relativa durante tres meses.

La concentración de GTN se cuantificó después de la producción y en varios momentos durante el almacenamiento usando análisis por HPLC. Las dosis individuales se disolvieron en un disolvente adecuado para realizar el análisis. El GTN se detectó usando un detector de UV-Vis con una longitud de onda de 225 nm.

Concentración de GTN seguido por almacenamiento a 40°C/75% de humedad relativa				
Producto según	0 meses	2 semanas	1 mes	3 meses
Ej. Comparativo 1	0,391 mg	0,079 mg	0,065 mg	*
Ej. Comparativo 2	0,407 mg	n. r.	0,305 mg	0,245 mg
Ejemplo 1	0,415 mg	n. r.	n. r.	0,394 mg

*El ensayo se terminó después de un mes porque se había ya perdido más del 80% de la sustancia activa.

- 15 n. r. – no realizado

- 20 Este ensayo comparativo inicial prueba que ni el comprimido disponible comercialmente, ni una mezcla en polvo con las sustancias contenidas en un comprimido convencional, ni una preparación con polietilenglicol es estable adecuadamente en un envase tubular monodosis. El único nivel aceptable de estabilidad durante el almacenamiento se obtuvo con la adición del éster estabilizante según la invención junto con un concentrado de GTN flegmatizado en MCT como líquido.

Ejemplo 2

Contenidos	Cantidad [g]
GTN (5%) en diluyente de MCT	2,00
TPGS	1,00
Aluminometasilicato de magnesio	2,50
Isomalt	44,5
Total	50,00
Concentración de GTN	0,20%

- 5 Se fundió el TPGS a 50°C y se mezcló con el concentrado de GTN en un diluyente de MCT. Mientras estaba todavía caliente, la mezcla se mezcló bien con el aluminosilicato de magnesio. A continuación se añadió la isomalt y se continuó la mezcla. Porciones de 200 mg del polvo fluido se rellenaron en envases tubulares monodosis y se almacenaron a 40°C/60% de humedad relativa. La concentración de GTN se cuantificó inmediatamente después de la producción y en varios momentos durante el almacenamiento como se ha descrito en el ejemplo 1. Los resultados se presentan en la siguiente tabla.

Duración del almacenamiento/temperatura	0 meses	3 meses/25°C	6 meses/25°C
Concentración de GTN	0,400 mg	0,398 mg	0,392 mg

10 **Ejemplo 3**

Contenidos	Cantidad [g]
GTN (5%) en diluyente de MCT	2,02
Monocaprilcaprato de glicerol (Ph. Eur.)	0,52
Aluminometasilicato de magnesio	1,50
Isomalt	45,99
Total	50,03
Concentración de GTN	0,20%

- 15 Se fundió el monocaprilcaprato de glicerol a 40°C y se mezcló con el concentrado de GTN en diluyente de MCT. Mientras estaba todavía caliente, la mezcla se mezcló bien con el aluminometasilicato de magnesio. A continuación se añadió la isomalt y se continuó la mezcla. Porciones de 200 mg del polvo fluido se rellenaron en envases tubulares monodosis y se almacenaron a 40°C/75% de humedad relativa y a 25°C/60% de humedad relativa. La concentración de GTN se cuantificó inmediatamente después de la producción y en varios momentos durante el almacenamiento como se ha descrito en el ejemplo 1. Los resultados se presentan en la siguiente tabla.

Duración del almacenamiento/temperatura	0 meses	6 meses/25°C	6 meses/40°C
Concentración de GTN	0,397 mg	0,383 mg	0,355 mg

Ejemplo 4

Contenidos	Cantidad [g]
GTN (5%) en diluyente de MCT	79,35
Monocaprilcaprato de glicerol (Ph. Eur.)	19,85

Fosfato dibásico de calcio anhidro	100,80
Isomalt	1.800,00
Total	2.000,00
Concentración de GTN	0,2%

5 Se fundió el monocaprilocaprato de glicerol a 40°C y se mezcló con el concentrado de GTN en diluyente de MCT. Mientras estaba todavía caliente, la mezcla se mezcló bien con el fosfato dibásico de calcio anhidro. A continuación se añadió la isomalt y se continuó la mezcla. Porciones de 200 mg del polvo fluido se rellenaron en envases tubulares monodosis y se almacenaron a 40°C/75% de humedad relativa y a 25°C/60% de humedad relativa. La concentración de GTN se cuantificó inmediatamente después de la producción y en varios momentos durante el almacenamiento como se ha descrito en el ejemplo 1. Los resultados se presentan en la siguiente tabla.

Duración del almacenamiento	0 meses	3 meses	6 meses
Concentración de GTN a 40°C	0,380 mg	0,380 mg	0,383 mg
Concentración de GTN a 25°C	0,380 mg	0,380 mg	0,379 mg

Ejemplo comparativo 3

Contenidos	Cantidad [g]
GTN (5%) en diluyente de MCT	1,193
Fosfato dibásico de calcio anhidro	1,513
Isomalt	19,80
Xilitol	7,50
Total	30,006
Concentración de GTN	0,2%

10 Se mezclaron bien el concentrado de GTN en diluyente de MCT con el fosfato dibásico de calcio anhidro. A continuación se añadieron la isomalt y el xilitol y se continuó la mezcla. Porciones de 200 mg del polvo fluido se rellenaron en envases tubulares monodosis y se almacenaron a 40°C/75% de humedad relativa y a 25°C/60% de humedad relativa. La concentración de GTN se cuantificó inmediatamente después de la producción y en varios momentos durante el almacenamiento como se ha descrito en el ejemplo 1. Los resultados se presentan en la siguiente tabla.

Duración del almacenamiento	0 meses	3 meses
Concentración de GTN a 40°C	0,410 mg	0,340 mg
Concentración de GTN a 25°C	0,410 mg	0,363 mg

20 Una comparación entre los datos del ejemplo 4 según la invención y la preparación no estabilizada según el ejemplo comparativo 3 muestra que sin estabilización se produjo una pérdida media clínicamente significativa de 17% y 11% después de un periodo de almacenamiento de tres meses a 40°C y 25°C, respectivamente. Un producto que tiene este grado de susceptibilidad al deterioro y pérdida del ingrediente activo no es adecuado comercialmente para la venta como producto farmacéutico. En marcado contraste, el contenido de la sustancia activa en el ejemplo 4 permanece casi constante durante seis meses cuando está en presencia de un estabilizante según la presente invención.

25 Los siguientes ejemplos muestran adicionalmente el beneficio de las fórmulas estabilizadas según la invención. Adicionalmente, los siguientes ejemplos demuestran los beneficios de las mezclas de estabilizantes como se contempla en la presente invención. De manera importante, los siguientes ejemplos muestran la estabilización

obtenida a temperatura incluso más elevadas, es decir 50°C.

Ejemplo 5

Contenidos	Cantidad [g]
GTN (5%) en diluyente de MCT	43,9
Monocaprilcaprato de glicerol (Ph. Eur.)	16,6
TPGS	16,6
Aluminometasilicato de magnesio	54,9
Isomalt	957,0
Agente aromatizante de menta	11,0
Total	1.100,00
Concentración de GTN	0,2%

- 5 Se fundieron a 50°C el monocaprilcaprato de glicerol y el TPGS y se mezclaron con el concentrado de GTN en diluyente de MCT. Mientras todavía estaba caliente, la mezcla se mezcló bien con el aluminosilicato de magnesio. A continuación se añadieron la isomalt y el agente aromatizante de menta y se continuó la mezcla. Porciones de 200 mg del polvo fluido se rellenaron en envases tubulares monodosis y se almacenaron a 50°C y a 40°C/75% de humedad relativa. La concentración de GTN se cuantificó inmediatamente después de la producción y en varios momentos durante el almacenamiento como se ha descrito en el ejemplo 1.

10 **Ejemplo 6**

Contenidos	Cantidad [g]
GTN (5%) en diluyente de MCT	40,0
Triglicéridos sólidos	20,0
Fosfato dibásico de calcio anhidro	49,9
Isomalt	880,1
Agente aromatizante de menta	10,0
Total	1.000,00
Concentración de GTN	0,2%

- 15 Se fundieron a 50°C los triglicéridos sólidos y se mezclaron con el concentrado de GTN en diluyente de MCT. Mientras todavía estaba caliente, la mezcla se mezcló bien con el fosfato dibásico de calcio. A continuación se añadió la isomalt en porciones seguido por el agente aromatizante de menta y se continuó la mezcla. Porciones de 200 mg del polvo fluido se rellenaron en envases tubulares monodosis y se almacenaron a 50°C y a 40°C/75% de humedad relativa. La concentración de GTN se cuantificó inmediatamente después de la producción y en varios momentos durante el almacenamiento como se ha descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 7

Contenidos	Cantidad [g]
GTN (5%) en diluyente de MCT	40,0
Triglicéridos sólidos	10,0
Monocaprilcaprato de glicerol (Ph. Eur.)	10,0
Fosfato dibásico de calcio anhidro	50,0

Isomalt	880,0
Agente aromatizante de menta	10,0
Total	1.000,00
Concentración de GTN	0,2%

- 5 Se fundieron a 50°C los triglicéridos sólidos y el monocaprilcaprato de glicerol y se mezclaron con el concentrado de GTN en diluyente de MCT. Mientras todavía estaba caliente, la mezcla se mezcló bien con el fosfato dibásico de calcio anhidro. A continuación se añadió la isomalt en porciones seguido por el agente aromatizante de menta y se continuó la mezcla. Porciones de 200 mg del polvo fluido se rellenaron en envases tubulares monodosis y se almacenaron a 50°C y a 40°C/75% de humedad relativa. La concentración de GTN se cuantificó inmediatamente después de la producción y en varios momentos durante el almacenamiento como se ha descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 8

Contenidos	Cantidad [g]
GTN (5%) en diluyente de MCT	40,0
Oleoil macrogol-6-glicéridos	20,0
Fosfato dibásico de calcio anhidro	50,0
Isomalt	880,0
Agente aromatizante de menta	10,0
Total	1.000,00
Concentración de GTN	0,2%

- 10 Se mezclaron los oleoil macrogol-6-glicéridos con el concentrado de GTN en MCT. La mezcla se mezcló bien con el fosfato dibásico de calcio anhidro. A continuación se añadió la isomalt en porciones seguido por el agente aromatizante de menta y se continuó la mezcla. Porciones de 200 mg del polvo fluido se rellenaron en envases tubulares monodosis y se almacenaron a 50°C y a 40°C/75% de humedad relativa. La concentración de GTN se cuantificó inmediatamente después de la producción y en varios momentos durante el almacenamiento como se ha descrito en el ejemplo 1.
- 15

Ejemplo 9

Contenidos	Cantidad [g]
GTN (5%) en diluyente de MCT	40,0
Monooleato de glicerol	20,0
Fosfato dibásico de calcio anhidro	50,0
Isomalt	880,0
Agente aromatizante de menta	10,0
Total	1.000,00
Concentración de GTN	0,2%

- 20 Se fundió a 50°C el monooleato de glicerol y se mezcló con un concentrado de GTN en diluyente de MCT. La mezcla se mezcló bien con el fosfato dibásico de calcio anhidro. A continuación se añadió la isomalt en porciones seguido por el agente aromatizante de menta y se continuó la mezcla. Porciones de 200 mg del polvo fluido se rellenaron en envases tubulares monodosis y se almacenaron a 50°C y a 40°C/75% de humedad relativa. La concentración de GTN se cuantificó inmediatamente después de la producción y en varios momentos durante el almacenamiento como se ha descrito en el ejemplo 1.

Los resultados de los ensayos de almacenamiento con las preparaciones de los ejemplos 5-9 se presentan en la siguiente tabla.

Duración del almacenamiento a 50°C	0 meses	1 mes	2 meses
Ejemplo 5	0,404 mg	0,380 mg	0,369 mg
Ejemplo 6	0,394 mg	0,390 mg	0,384 mg
Ejemplo 7	0,391 mg	0,393 mg	0,389 mg
Ejemplo 8	0,394 mg	0,392 mg	0,388 mg
Ejemplo 9	0,390 mg	0,376 mg	0,377 mg

- 5 Tomados en conjunto, los resultados muestran inequívocamente que la pérdida de GTN se reduce significativamente mediante la adición de un estabilizante éster no volátil en comparación con la composición sin estabilizante de los ejemplos comparativos 2 y 3.

Ejemplo 10

Contenidos	Cantidad [g]
GTN (5%) en diluyente de MCT	40,0
Oleoil macrogol-6-glicéridos	10,0
Triglicéridos	10,0
Fosfato dibásico de calcio anhidro	50,0
Isomalt	880,0
Agente aromatizante de menta	10,0
Total	1.000,00
Concentración de GTN	0,2%

- 10 Se mezclaron los oleoil macrogol-6-glicéridos y los triglicéridos con el GTN flegmatizado en MCT. La mezcla se mezcló bien con el fosfato dibásico de calcio anhidro. A continuación se añadió la isomalt en porciones seguido por el agente aromatizante de menta y se continuó la mezcla. Porciones de 200 mg del polvo fluido se rellenaron en envases tubulares monodosis y se almacenaron a 50°C y a 40°C/75% de humedad relativa.

Ejemplo 11

Contenidos	Cantidad [g]
GTN (5%) en diluyente de MCT	40,0
Monooleato de glicerol	10,0
Mono- y di-glicéridos	10,0
Fosfato dibásico de calcio anhidro	50,0
Isomalt	880,0
Agente aromatizante de menta	10,0
Total	1.000,00
Concentración de GTN	0,2%

- 15 Se fundieron a 50°C el monooleato de glicerol y los mono- y di-glicéridos (tipo Geleol) y se mezclaron con el

concentrado de GTN en un diluyente de MCT. La mezcla se mezcló bien con el fosfato dibásico de calcio anhidro. A continuación se añadió la isomalt en porciones seguido por el agente aromatizante de menta y se continuó la mezcla. Porciones de 200 mg del polvo fluido se rellenaron en envases tubulares monodosis y se almacenaron a 50°C y a 40°C/75% de humedad relativa.

5 **Ejemplo 12**

Contenidos	Cantidad [g]
GTN (5%) en diluyente de MCT	40,1
Lactato de miristilo	20,0
Fosfato dibásico de calcio anhidro	50,0
Isomalt	879,9
Agente aromatizante de menta	10,1
Total	1.000,1
Concentración de GTN	0,2%

10 Se mezcló el lactato de miristilo con un concentrado de GTN en diluyente de MCT. La mezcla se mezcló bien con el fosfato dibásico de calcio anhidro. A continuación se añadió la isomalt en porciones seguido por el agente aromatizante de menta y se continuó la mezcla. Porciones de 200 mg del polvo fluido se rellenaron en envases tubulares monodosis y se almacenaron a 50°C y a 40°C/75% de humedad relativa.

Ejemplo 13

Contenidos	Cantidad [g]
GTN (5%) en diluyente propilenglicol	4,0
Monocaprilcaprato de glicerol (Ph. Eur.)	1,0
Fosfato dibásico de calcio anhidro	5,0
Isomalt	89,0
Agente aromatizante de menta	1,0
Total	100,00
Concentración de GTN	0,2%

15 El concentrado de GTN en diluyente propilenglicol se mezcló bien con el fosfato dibásico de calcio anhidro. En un recipiente separado se fundió el monocaprilcaprato de glicerol a 40°C y se añadió al GTN diluido absorbido. A continuación se añadió la isomalt en porciones seguido por el agente aromatizante de menta y se continuó la mezcla. Porciones de 200 mg del polvo fluido se rellenaron en envases tubulares monodosis y se almacenaron a 50°C y a 40°C/75% de humedad relativa.

Ejemplo 14

Contenidos	Cantidad [g]
GTN (5%) en diluyente propilenglicol	4,0
Oleoil macrogol-6-glicéridos	2,0
Fosfato dibásico de calcio anhidro	5,0
Isomalt	88,0
Agente aromatizante de menta	1,0

Total	100,00
Concentración de GTN	0,2%

5 El concentrado de GTN en diluyente propilenglicol se mezcló bien con el fosfato dibásico de calcio anhidro, se añadieron los oleoil macrogol-6-glicéridos al GTN diluido absorbido. A continuación se añadió la isomalt en porciones seguido por el agente aromatizante de menta y se continuó la mezcla. Porciones de 200 mg del polvo fluido se rellenaron en envases tubulares monodosis y se almacenaron a 50°C y a 40°C/75% de humedad relativa.

Se espera que las formulaciones que contienen GTN de los ejemplos 10-14 demostrarán de nuevo las ventajas de la inclusión de un estabilizante en las composiciones de absorbato de GTN descritas anteriormente, incluso cuando se mantienen a temperaturas de almacenamiento de mucho estrés, tal como a 50°C.

10 Como se ha descrito en otra parte de la presente memoria, las preparaciones ejemplificadas anteriormente según la invención se pueden suministrar como dosis unitaria en forma de un envase tubular monodosis, una cápsula o un sobre. Además, es posible elaborar comprimidos, minicomprimidos o pellets para administración bucofaríngea o sublingual a partir de los polvos o gránulos estabilizados, según sea necesario, después de la adición de otros agentes de relleno, disgregantes, agentes de fluidez, aglomerantes y lubricantes usando protocolos usuales y habituales.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Preparación farmacéutica sólida para administración oral o bucofaríngea en la forma de un polvo o gránulos, caracterizada por que contiene un absorbato que comprende entre 0,05 y 2% en peso de GTN y un estabilizante éster no volátil sobre un material portador, en la que el material portador se elige entre el grupo que consiste en aluminometasilicato de magnesio, fosfato dibásico de calcio, isomalt y mezclas de los anteriores, y en la que el estabilizante éster se elige entre el grupo que consiste en: mono- y di-glicéridos, glicéridos polietoxilados, ésteres de ácido láctico, succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 y triglicéridos sólidos, y mezclas de cualquiera de estas sustancias.
- 10 2.- Preparación según la reivindicación 1, caracterizada por que contiene además un diluyente usado como flegmatizador para el GTN.
- 3.- Preparación según la reivindicación 1, caracterizada por que contiene entre 0,1 y 1% en peso de trinitrato de glicerilo.
- 4.- Preparación según la reivindicación 1, caracterizada por que el éster no volátil es sólido o semisólido a una temperatura de 20°C.
- 15 5.- Preparación según la reivindicación 1, caracterizada por que contiene el estabilizante éster no volátil a una concentración de 0,2 a 10% en peso, con respecto al peso total de la preparación.
- 6.- Preparación según la reivindicación 2, caracterizada por que el GTN, el diluyente y el estabilizante forman una disolución homogénea.
- 20 7.- Preparación según la reivindicación 1, caracterizada por que la relación en masa entre el estabilizante éster no volátil y el GTN está entre 2 y 40.
- 8.- Preparación según la reivindicación 2, caracterizada por que la relación en masa entre el diluyente y el estabilizante éster no volátil está entre 1 y 9,5.
- 25 9.- Preparación según la reivindicación 1, caracterizada por que incluye además al menos un excipiente adecuado para la administración sublingual, que se elige entre el grupo que consiste en: los mono-, di- y poli-sacáridos solubles en agua, así como sus alcoholes.
- 10.- Preparación según la reivindicación 9, caracterizada por que el excipiente adecuado para la administración sublingual se elige entre el grupo que consiste en: fructosa, glucosa, isomalt, lactosa, maltosa, maltitol, manitol, sorbitol, sacarosa, trehalosa y xilitol y mezclas de cualquiera de los anteriores.
- 30 11.- Preparación según la reivindicación 10, caracterizada por que el excipiente adecuado para la administración sublingual para ser incluido al mínimo es xilitol y/o isomalt a concentraciones entre 20 y 95% en peso.
- 12.- Preparación según la reivindicación 11, caracterizada por que el excipiente adecuado para administración sublingual es la isomalt, que está contenida a concentraciones entre 70 y 95% en peso, con respecto al peso total de la preparación.
- 35 13.- Preparación según la reivindicación 1, caracterizada por que la preparación se envasa como dosis unitaria en forma de un envase tubular monodosis o un sobre.
- 14.- Preparación según la reivindicación 1, caracterizada por que comprende además al menos 0,01 a 3,0% en peso de un agente aromatizante.
- 15.- Procedimiento para la elaboración de una preparación farmacéutica sólida según la reivindicación 1 que comprende las etapas de:
 - 40 a) proporcionar GTN mezclado con al menos un estabilizante éster no volátil,
 - b) añadir de forma escalonada la mezcla de GTN-estabilizante de la etapa a) a un material portador,
 - 45 c) opcionalmente añadir excipientes adicionales,
 - d) mezclar hasta que la sustancia activa haya sido distribuida homogéneamente, seguido opcionalmente por una etapa de secado.