



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 345 870**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00972083 .0**
96 Fecha de presentación : **12.10.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1242013**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.09.2002**

54 Título: **Dosificación de fármacos por vía transmucosa oral empleando una solución sólida.**

30 Prioridad: **27.10.1999 US 428071**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.10.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.10.2010

73 Titular/es: **Anesta L.L.C.**
4745 Wiley Post Way
Salt Lake City, Utah 84116, US

72 Inventor/es: **Zhang, Hao y**
Croft, Jed

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 345 870 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

Dosificación de fármacos por vía transmucosa oral empleando una solución sólida.

5 **Fundamentos****Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la mejora de sistemas de administración de fármacos por vía transmucosa oral. En particular, la invención se refiere a formas farmacéuticas sólidas para la administración por vía transmucosa oral de sustancias farmacéuticamente activas y, más particularmente, a formas farmacéuticas sólidas que producen velocidades de disolución más elevadas y por lo tanto, velocidades de absorción más elevadas de la sustancia farmacéuticamente activa. Además, la presente invención proporciona una mejor solubilidad en la absorción por vía mucosa y en la saliva sin comprometer la estabilidad de la forma farmacéutica sólida durante su almacenamiento.

15 **Descripción de la técnica anterior**

Las formas farmacéuticas sólidas son muy conocidas en la materia. En comparación con otras formas farmacéuticas, como soluciones (orales o inyecciones) e inhalación de vapor o gas, las formas farmacéuticas sólidas orales son las formas farmacéuticas más preferidas y representan un 80 por ciento de todos los productos farmacéuticos disponibles en el mercado. Las formas farmacéuticas sólidas son más fáciles de identificar, manejar y administrar por parte de un paciente o un cuidador. También son no invasivas y presentan una mejor aceptación de los pacientes.

Con respecto a las vías de administración de fármacos, las formas farmacéuticas sólidas se pueden dividir además en varios grupos: administración al tracto gastrointestinal (GI), administración mediante supositorios (rectal, vaginal y uretral) y administración por vía transmucosa oral. La mayoría de las formas farmacéuticas sólidas disponibles en el mercado están diseñadas para la administración gastrointestinal. Se suele hacer referencia a la administración GI simplemente como “administración oral”. Los sólidos se administran normalmente como supositorios tales como laxativos, anticonceptivos y medicación contra hemorroides. Relativamente pocas formulaciones de fármaco están diseñadas como formas farmacéuticas sólidas con el fin de administrar un fármaco a través de la mucosa oral. Dos de este tipo de formulaciones son Oralet® y Actiq®.

A pesar de la popularidad global de otros métodos de administración, la administración por vía transmucosa oral (OT, por sus siglas en inglés) es un vía de administración particularmente ventajosa. Una de las ventajas de la administración OT es que es un método de administración de fármacos no invasivo. Además, la administración OT presenta una mejor aceptación de los pacientes, un riesgo de infección menor y un menor coste que los procedimientos invasivos como la inyección o implantación. También posee un tiempo de iniciación mucho menor, es decir, el tiempo desde la administración hasta la aparición del efecto terapéutico, que la administración oral. Un fármaco absorbido a través de la mucosa oral también evitará el metabolismo de primer paso, en el cual el fármaco se metaboliza en el tracto GI y el hígado. La administración por vía transmucosa oral es simple y puede ser suministrada por el cuidador o el paciente con unas molestias mínimas.

Se han empleado varias formas farmacéuticas sólidas, como comprimidos sublinguales, pastillas, grageas, grageas con palo, chicles o parches bucales, para administrar fármacos a través del tejido de la mucosa oral. La Patente de Estados Unidos 5.711.961 de Reiner, *et al.* divulga un chicle para la administración de fármacos. La forma farmacéutica en forma de chicle de Reiner está diseñada principalmente para pacientes que pueden estar más dispuestos a autoadministrarse un fármaco en forma de chicle a diferencia de otras formas farmacéuticas con las que estén menos familiarizados. El chicle también se puede emplear para enmascarar el sabor de varios ingredientes farmacéuticos. Reiner también divulga el uso de la formulación en forma de chicle para extender la duración de la administración del fármaco.

La administración por vía transmucosa de fármacos también se consigue empleando parches que se fijan mediante un adhesivo a las superficies mucosas en la cavidad oral. La administración por vía transmucosa oral empleando un parche bucal se divulga en la Patente de Estados Unidos 5.298.256 de Flockhart, *et al.* El parche bucal puede estar diseñado como un sistema de administración “cerrado”, es decir, las condiciones ambientales en su interior están fundamentalmente controladas por la formulación. El uso de un sistema de administración cerrado puede facilitar la administración de fármacos, como por ejemplo permitiendo el uso de potenciadores u otros mediadores de la permeabilidad en la formulación que por el contrario podrían resultar imprácticos. En un sistema de administración “abierto”, como grageas o comprimidos sublinguales, las condiciones de administración del fármaco están influenciadas por las condiciones del entorno que lo rodea, tales como la tasa de secreción de saliva, el pH de la saliva u otras condiciones que van más allá del control de la formulación. La administración en forma de parches bucales también presenta un perfil de administración farmacocinético que puede imitar a una infusión IV a corto plazo.

Las formas farmacéuticas sólidas como grageas y comprimidos se emplean normalmente para la administración por vía transmucosa oral de productos farmacéuticos. Por ejemplo, los comprimidos de nitroglicerina sublinguales están disponibles en el mercado desde hace muchos años. Los comprimidos sublinguales están diseñados para administrar pequeñas cantidades de la potente nitroglicerina, la cual se disuelve y absorbe casi inmediatamente. Por otra parte, la mayoría de las grageas o los comprimidos se suelen diseñar para que se disuelvan en la boca durante un periodo de al menos varios minutos que permita una disolución extensa de la gragea y la absorción del fármaco.

ES 2 345 870 T3

Una forma farmacéutica en forma de una gragea con un palo para la administración de fármacos por vía transmuco-
sa se divulga en la Patente de Estados Unidos N.º 4.671.953 de Stanley, *et al.* A parte de ser no invasiva y proporcionar
un método particularmente sencillo de administración, la forma de gragea con un palo permite que un paciente o cui-
dador retire y vuelva a introducir la dosis en la boca para ajustar la dosis. Esta práctica se llama dosis respecto a efecto,
5 en la cual un paciente o cuidador controla la administración de la dosis hasta que se consigue el efecto terapéutico
esperado. Esto es particularmente importante para ciertos síntomas, como el dolor, náuseas, cinetosis, y la medicación
antes de la anestesia porque cada paciente requiere una cantidad diferente de medicación para tratar estos síntomas.
Para este tipo de tratamientos, el paciente es el único que sabe cuánta medicación es la suficiente. Una vez que se
haya administrado la cantidad apropiada de fármaco, el paciente o cuidador puede retirar la gragea, de este modo se
10 interrumpe la administración de fármaco para evitar una sobredosis.

Las unidades de dosificación sólidas se preparan de varias formas. En un centro de fabricación a gran escala, las
unidades de dosificación sólidas se pueden preparar por compresión directa, moldeo por inyección, liofilización u
otras técnicas de procesamiento sólido. La compresión es, con diferencia, el proceso de fabricación que se emplea más
15 habitualmente en la preparación de unidades de dosificación sólidas. Una formulación típica de formas farmacéuticas
sólidas consta de principio(s) activo(s), agente(s) espesante(s), aglutinante(s), saborizante(s), lubricante(s) y otros
excipientes.

Para beneficiarse de las ventajas de la administración por vía transmucoosa oral, las formas farmacéuticas sólidas se
20 deben formular de forma que tengan en cuenta el entorno particular de la cavidad oral. En ciertos aspectos, el entorno
particular de la cavidad oral puede complicar la administración por vía transmucoosa del fármaco. Por ejemplo, uno
de los aspectos significativos del entorno de la cavidad oral con respecto a su uso como una vía de administración
de fármacos es que hay una cantidad relativamente pequeña de disolvente en la cual una forma farmacéutica sólida
pueda disolverse. Además, las cantidades relativas de saliva producida en circunstancias determinadas pueden variar
25 mucho. Como promedio, las glándulas salivares producen entre 800 y 1500 ml de saliva al día. En un estado en
reposo, sin estimulación, las glándulas salivares producen aproximadamente 0.5 ml de salivar tipo mucosa por minuto,
mientras que las glándulas salivares estimuladas producen entre aproximadamente 1 y 3 ml por minuto. Durante el
tiempo requerido para la administración de dosis de fármacos en forma sólida, aproximadamente de 10 a 15 minutos,
la cantidad de saliva total producida es de 10 a 15 ml, el cual es un volumen pequeño en comparación con los 600-
30 1000 ml de disolvente potencial producidos en el tracto GI.

De forma análoga, existe un periodo de tiempo limitado durante el cual la forma farmacéutica sólida se puede
disolver y absorber. Una dosis sólida administrada por vía oral (tracto GI) permanecerá en el tracto GI durante varias
horas. Una dosis transmucoosa oral permanece en la cavidad oral durante tan solo 10-15 minutos. Durante este periodo,
35 la unidad sólida tiene que disolverse y el fármaco se debe liberar y absorber. Esto supone un gran desafío a la hora de
formular la forma farmacéutica sólida transmucoosa.

La absorción de un fármaco a través del tejido mucoso se puede describir empleando la ecuación de la primera ley
de Fick:

$$dA/dt = DK_p/h \cdot (C_1 - C_2) \cdot S$$

45 donde dA es la cantidad de fármaco administrada durante el tiempo dt, K_p es el coeficiente de partición del fármaco
entre el tejido mucoso oral y la solución del fármaco, D es el coeficiente de difusión del fármaco dentro del tejido
mucoso oral, S es el área superficial de la cavidad oral, h es el espesor del tejido mucoso oral, C_1 y C_2 son las
concentraciones del fármaco en la solución y en la circulación sanguínea, respectivamente.

50 La capacidad de administración por vía transmucoosa oral está limitada en gran parte por el área superficial disponi-
ble para la absorción de fármaco. El área superficial en la cavidad oral es de 200 cm², la cual es relativamente pequeña
en comparación con el área superficial de otras vías de administración de fármaco, tal como el tracto GI (350 000 cm²)
y la piel (20 000 cm²).

55 El tiempo de contacto entre el fármaco y la superficie de absorción está controlado principalmente por la velocidad
de disolución de la unidad sólida. Una vez que la unidad sólida se haya disuelto, cualquier solución de fármaco que no
haya sido absorbida será tragada, de esta forma finaliza la absorción adicional OT de fármaco. En general, el tiempo
que la unidad sólida puede permanecer en la cavidad oral es de entre 10 y 15 minutos, pero este periodo de tiempo es
bastante variable y depende de varios factores. Algunos de los factores que afectan al tiempo de contacto son difíciles
60 de controlar, como con cuánta intensidad un paciente succiona la forma farmacéutica.

A parte de las dificultades que presenta el entorno particular de la cavidad oral, las propiedades fisicoquímicas del
fármaco pueden suponer desafíos y complicaciones que afectan a la administración de fármaco por vía transmucoosa
oral. Principalmente, la solubilidad, la velocidad de disolución y el coeficiente de partición determinan la medida en
65 que un fármaco se puede administrar a través del tejido mucoso oral. La solubilidad y la velocidad de disolución son
aspectos clave para crear el gradiente de concentración que es la fuerza motriz para la administración de fármaco.
Por otra parte, el coeficiente de partición actúa como un amplificador de forma que la velocidad de administración de
fármaco es directamente proporcional al coeficiente de partición hasta cierto punto.

ES 2 345 870 T3

La solubilidad de un fármaco es una característica inherente del fármaco en un disolvente particular. Las afinidades relativas de las moléculas de soluto y las fases sólidas determinan la solubilidad. En otras palabras, las atracciones intermoleculares entre las moléculas de disolvente-soluto y soluto-soluto determinarán en gran parte la solubilidad. La solubilidad de un fármaco es una propiedad termodinámica específica, es decir, describe el estado químico del fármaco. El desequilibrio en un estado termodinámico provocará el cambio hacia el restablecimiento de un equilibrio en el sistema. Debido a que la solubilidad es una cantidad termodinámica específica, cualquier desequilibrio que provoca un cambio de equilibrio en la solubilidad provocará un cambio en el sistema hacia el restablecimiento del equilibrio.

El coeficiente de partición es la relación entre las concentraciones de un fármaco en dos fases. El coeficiente de partición viene determinado en gran parte por las propiedades inherentes del fármaco. En el caso de la administración por vía transmucosa oral, la atracción de moléculas de fármaco entre dos fases en la interfase solución/tejido determina el coeficiente de partición del fármaco. Al igual que con la solubilidad, el coeficiente de partición es una propiedad termodinámica y cualquier desequilibrio provocará un cambio hacia el restablecimiento de un estado de equilibrio.

La eficacia de formulaciones de fármacos depende del plazo impuesto sobre la reacción del fármaco. La velocidad de disolución del fármaco, a diferencia de la solubilidad y el coeficiente de partición, es una propiedad cinética de un fármaco. Un fármaco que por lo demás es eficaz, puede poseer una velocidad de disolución que es aceptable para un método de administración pero que es demasiado lenta para el plazo particular de otro. Por ejemplo, la velocidad de disolución de un fármaco puede ser aceptable para su administración GI, pero la velocidad de disolución puede que no sea práctica para la administración por vía transmucosa oral. El plazo en la administración por vía transmucosa oral es de 10 a 15 minutos en vez de 4 a 6 horas en el tracto gastrointestinal.

Hasta cierto punto, las propiedades fisicoquímicas de un fármaco se pueden manipular alterando el entorno que le rodea. Por ejemplo, la solubilidad de un fármaco ionizable se puede aumentar mucho modificando el pH de la solución hasta un valor en el que el fármaco no esté en su forma ionizada. Sin embargo, los intentos por manipular de forma ventajosa una propiedad fisicoquímica particular pueden ejercer un impacto negativo sobre otra propiedad. Por ejemplo, al diseñar una formulación de fármaco sólida, un farmacéutico puede intentar aumentar la absorción de fármaco manipulando su pH, pero el pH modificado ejerce un impacto negativo sobre otros aspectos de la formulación, como el coeficiente de partición del fármaco. Diseñar una formulación sólida de administración por vía transmucosa oral puede complicarse aún más cuando una formulación sólida potencialmente eficaz es inestable durante su almacenamiento y por lo tanto de uso comercial impráctico.

Existen varias formas mediante las cuales los diseñadores de fármacos intentan aumentar la solubilidad y la velocidad de disolución. Una práctica habitual en la industria farmacéutica es emplear un codisolvente. Muchos fármacos que son insolubles en medios acuosos son más solubles en disolventes orgánicos. Las formulaciones diseñadas para las inyecciones intravenosas suelen emplear codisolventes para aumentar la solubilidad de fármacos. Sin embargo, las formas farmacéuticas sólidas, por su naturaleza, no se pueden formar con solubilidad debida a codisolventes.

Algunos fármacos relativamente insolubles se pueden combinar con otras moléculas para formar complejos más solubles. Las ciclodextrinas, por ejemplo, se han empleado en muchas formulaciones para aumentar la solubilidad de fármacos hidrófobos poco solubles. Las ciclodextrinas derivadas son moléculas con forma de rosquilla con un interior hidrófobo y un exterior hidrófilo. Los fármacos hidrófobos se pueden cobijar dentro de la cavidad de las ciclodextrinas y, de esta forma, se convierten en solubles en los medios acuosos.

Un inconveniente significativo de la formación de complejos es que una vez que una molécula de fármaco haya formado un complejo con otra molécula, como un fármaco hidrófobo dentro de una ciclodextrina, el fármaco deja de ser una molécula libre. En otras palabras, la formación de complejos con el fármaco permite que el fármaco se disuelva, sin embargo, el complejo suele presentar unas características de absorción pobres. Este suele ser el caso de los fármacos que forman complejos con ciclodextrinas. El fármaco solo se puede absorber, pero debido a su gran tamaño, el complejo fármaco/ciclodextrina es demasiado grande para absorberlo a través de la mucosa.

Para ácidos débiles o bases débiles, que son ionizables, existe aún otra forma de manipular su solubilidad y velocidad de disolución. El ácido débil o la base débil pueden reaccionar con una base o ácido, respectivamente, para formar una sal. Las formas de sal ionizada casi siempre poseerán mayores solubilidades y velocidades de disolución que las formas no ionizadas. En muchos casos, también son más estables desde un punto de vista químico o físico. Sin embargo, las formas ionizadas casi siempre poseen coeficientes de partición más bajos que las formas no ionizadas y, por lo tanto, son menos absorbidas por el tejido mucoso oral. Así pues, convertir el ácido o la base débil en una forma ionizada para aumentar su solubilidad compromete la absorción.

Un método habitual para controlar el pH de la formulación es emplear un sistema tampón. Un sistema tampón está conformado por donante(s) de iones de hidrógeno (ácido) y receptor(es) de iones de hidrógeno conjugado(s) (base). Un sistema tampón apropiado estabiliza el pH. Sin embargo, optimizar el pH generalmente compromete la solubilidad y el coeficiente de partición para la administración de fármacos por vía transmucosa oral.

Sería conveniente diseñar una dosis transmucosa oral sólida que permitiera una mayor disolución, solubilidad y estabilidad del fármaco, y que aún así mantuviera la velocidad de absorción del fármaco. También sería conveniente proporcionar un prototipo de formulación y procesos de fabricación para preparar unidades de dosificación sólidas que presenten los atributos anteriores.

Breve resumen de la invención

En vista de lo anterior, al menos una realización de la presente invención proporciona un método y una formulación para la administración de fármacos por vía transmucosa oral de un sólido que tiene en cuenta el entorno particular de la cavidad oral.

Al menos una realización de la presente invención proporciona un método y una formulación para la administración de fármacos por vía transmucosa oral de un sólido que permite una mejor disolución.

Además, al menos una realización de la presente invención proporciona un método y una formulación para la administración de fármacos por vía transmucosa oral de un sólido que permite una mejor estabilidad de la formulación durante su almacenamiento.

Además, al menos una realización de la presente invención proporciona un método y una formulación para la administración de fármacos por vía transmucosa oral de un sólido que proporciona una mejor absorción del fármaco a través de los tejidos mucosos orales.

Al menos una realización de la presente invención proporciona un método y una formulación para la administración de fármacos por vía transmucosa oral de un sólido que permite un mejor control de la disolución de agentes farmacéuticos.

Además, al menos una realización de la presente invención proporciona un método y una formulación para la administración de fármacos por vía transmucosa oral de un sólido que no compromete la estabilidad durante su almacenamiento para mejora la absorción.

La presente invención comprende un agente farmacéutico o fármaco que puede ser absorbido en los tejidos de la cavidad oral o en el sistema circulatorio a través del tejido mucoso oral. El agente farmacéutico o fármaco está en forma sólida y se combina con un agente de disolución que también está en forma sólida para obtener una solución sólida. La formulación en forma de solución sólida se puede combinar además con tampones y otros excipientes según se requiera para facilitar la fabricación, el almacenamiento, la administración y el suministro del fármaco a través del tejido mucoso oral. La formulación se puede emplear con varias formas farmacéuticas de administración por vía transmucosa oral, como un comprimido, una gragea, una gragea con un palo, un chicle y un parche bucal o mucoso.

La presente invención está diseñada para funcionar eficazmente en el entorno particular de la cavidad oral de forma que la cantidad limitada de disolvente, el periodo relativamente corto para la administración del fármaco y los niveles de pH en la cavidad oral no impidan de forma significativa la absorción del fármaco. La formulación también está diseñada para mejorar la disolución, solubilidad y estabilidad del fármaco en solución sólida. Las ventajas de la presente invención contribuyen a la capacidad de la formulación del fármaco para proporcionar niveles más elevados de absorción de fármaco en la administración por vía transmucosa oral.

Breve descripción de las figuras

Las prestaciones anteriores de la presente invención serán más obvias a la vista de la siguiente descripción y las reivindicaciones adjuntas, junto con las figuras anexas. Asumiendo que estas figuras representan únicamente realizaciones típicas de la invención y que por lo tanto no se deben considerar limitantes de su alcance, la invención se describirá con características específicas y en detalle empleando las siguientes figuras anexas en las cuales:

La Figura 1 es una gráfica que muestra el perfil de concentración de fármaco en suero-tiempo para el piroxicam como se administró mediante la presente invención en comparación con la administración empleando la técnica anterior;

La Figura 2 es una gráfica que muestra el perfil de concentración de fármaco en plasma-tiempo para el droperidol como se administró mediante la presente invención en comparación con la administración empleando la técnica anterior; y

La Figura 3 es una gráfica que muestra el perfil de concentración de fármaco en suero-tiempo para el etomidato como se administró mediante la presente invención en comparación con la administración empleando la técnica anterior.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Se sobreentenderá que los componentes de la presente invención, como se describen generalmente e ilustran en las figuras de la presente, se podrían disponer y diseñar en muchas configuraciones diferentes. Por lo tanto, no se pretende que la siguiente descripción más detallada de las realizaciones de la formulación y el método de la presente invención como las representadas en las Figuras 1-3 limite el alcance de la invención tal como se reivindica, sino que es meramente representativa de las realizaciones preferidas de la invención en la actualidad.

ES 2 345 870 T3

La presente invención se refiere a métodos y formulaciones nuevos para preparar formas farmacéuticas sólidas para la administración de fármacos por vía transmucosa oral. Más específicamente, la presente invención se refiere a métodos y formulaciones para preparar una formulación en forma de solución sólida para la administración de fármacos por vía transmucosa oral. La presente invención proporciona varias ventajas frente a las formulaciones de la técnica anterior. La formulación en forma de solución sólida comprende un agente farmacéutico o fármaco que se puede administrar a través de la membrana mucosa oral y un agente de disolución que se puede mezclar con el agente farmacéutico a nivel molecular. Se pueden agregar otros ingredientes farmacéuticos a la formulación según se requiera. La formulación en forma de solución sólida proporciona una mejor velocidad de disolución, solubilidad y estabilidad, y en definitiva una administración de fármacos por vía transmucosa oral mejorada.

El agente farmacéutico de la presente invención puede ser cualquier sustancia farmacéutica, que se emplee para el diagnóstico, la prevención, el control o el tratamiento de afecciones fisiológicas, patológicas y psicológicas. Se considera que una variedad considerable de clases de fármacos y fármacos específicos se puede emplear como el agente o agentes farmacéuticos de la presente invención. Las clases de fármacos pueden incluir sin limitaciones: andrógenos, estrógenos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes antihipertensivos, agentes analgésicos, antidepressivos, antibióticos, agentes anticancerosos, anestésicos locales, antieméticos, antiinfecciosos (antiinfectivos), anticonceptivos, agentes antidiabéticos, esteroideos, agentes antihistamínicos, agentes antimigrañosos, agentes para dejar de fumar y agentes antiobesidad. Los fármacos específicos pueden incluir sin limitaciones: piroxicam, droperidol, etomidato, nicotina, testosterona, estradiol, nitroglicerina, clonidina, dexametasona, aceite de gaulteria, tetracaína, lidocaína, fentanil, sufentanil, progesterona, insulina, vitamina A, vitamina C, vitamina E, prilocaína, bupivacaína, sumatriptán, dihidroergotamina, inhibidores de COX₂ y péptidos.

La selección del agente o agentes de disolución será determinada por el agente farmacéutico, así como también por el proceso empleado en la preparación de la solución sólida y las características de su uso previsto (p. ej., preferencia por la administración OT). Una función primaria del agente de disolución es combinarse con el agente farmacéutico para formar una solución sólida. Por lo tanto, el agente de disolución y el agente farmacéutico deben poder mezclarse a nivel molecular. Por ejemplo, si el proceso de fusión conjunta se emplea para preparar una solución sólida, el agente de disolución debe ser capaz de actuar como un disolvente en el cual el agente farmacéutico se puede disolver o fundir. Si se emplea un proceso de granulación húmeda parcial, el agente de disolución y el agente farmacéutico deben poder disolverse en el disolvente adecuado para este proceso.

El agente de disolución también puede aumentar la estabilidad del agente farmacéutico. Debido a que el agente de disolución se mezcla con el agente farmacéutico a nivel molecular, esto supone también una barrera física para evitar que el agente farmacéutico se ponga en contacto con otros productos químicos en la formulación o el entorno. Por ejemplo, si la reacción de degradación principal del agente farmacéutico es la hidrólisis, el uso de un agente de disolución no higroscópico puede evitar que el agua tenga acceso al agente farmacéutico. De esta forma se previene la reacción de degradación hidrolítica.

Se pueden emplear varios ingredientes farmacéuticos como agente de disolución, dependiendo del agente farmacéutico y de otros ingredientes que se empleen en la formulación. Los agentes de disolución incluyen, pero no se limitan a, acacia, ácido algínico, carbómero, carboximetilcelulosa, calcio, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, celulosa, dextratos, dextrina, dextrosa, etilcelulosa, fructosa, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, lactitol, lactosa, lecitina, maltodextrina, manitol, metilcelulosa, poloxámero, polietilenglicol, polimetacrilatos, éteres alquil polioxietilénicos, alcohol polivinílico, povidona, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, ascorbato de sodio, glicolato sódico de almidón, sorbitol, almidón, almidón (pregelatinizado), sacarosa, tragacanto, trimetilglicina, goma de xantano, xilitol y zeína.

Existen varias formas de crear una solución sólida incluidas, pero sin limitarse a, la granulación húmeda, fusión conjunta y liofilización.

En una realización de la presente invención, se emplea un proceso de granulación húmeda para crear la solución sólida. El proceso de granulación húmeda se puede describir como varias etapas: pesada y mezcla varios ingredientes en presencia de disolvente(s), secado de la mezcla hasta obtener un sólido y molienda del sólido hasta un tamaño adecuado.

En la etapa de pesada y mezcla de la granulación húmeda, se mezclan concienzudamente cantidades adecuadas de agente de disolución de fármaco y disolvente. Se pueden agregar otros ingredientes para facilitar la mezcla de ingredientes. Un punto clave de esta etapa es encontrar uno o más disolventes en los que tanto el fármaco como el agente de disolución se puedan disolver. El resultado final de esta etapa es una mezcla finamente mezclada en la cual el fármaco y el agente de disolución se mezclan a nivel molecular.

La mezcla se seca posteriormente y se transforma en polvo de forma que se pueda comprimir en unidades sólidas. Existen varias formas de secar la mezcla de granulación húmeda dependiendo de la mezcla, el disolvente y el equipo. Las etapas de molienda y cribado se suelen emplear para garantizar una distribución del tamaño de partícula adecuada para su compresión.

El polvo obtenido por granulación húmeda se puede mezclar además con otros ingredientes para formar la formulación completa. En este caso, la formulación se prepara mediante un proceso de granulación húmeda parcial.

Una formulación preparada empleando granulación húmeda parcial proporciona una oportunidad única de fabricar compuestos ionizables. Como se mencionó previamente, la velocidad de disolución, solubilidad, estabilidad y permeabilidad de un fármaco ionizable están sumamente influenciadas por el pH del sistema. En general, una forma ionizada de un fármaco posee una mayor velocidad de disolución y solubilidad, una mejor estabilidad, pero una menor permeabilidad que la forma no ionizada. Una formulación obtenida mediante granulación húmeda parcial puede proporcionar un entorno especial que facilita la disolución del fármaco en su entorno local, pero aún así controla la formulación global para facilitar la absorción del fármaco. La clave es la segregación de pH en la formulación sólida. El pH en partículas obtenidas mediante granulación húmeda se ajusta de forma que el fármaco se ionice, es decir, pH bajo para un fármaco básico o pH alto para un fármaco ácido. El pH en la formulación completa se ajusta de forma que se optimice la absorción de fármaco. Durante su almacenamiento, el fármaco se ioniza y es estable. Al disolverse en la cavidad oral, debido a que el microentorno del fármaco favorece la forma ionizada, el fármaco posee una mayor velocidad de disolución y solubilidad. Una vez que el fármaco está disuelto, su ionización queda controlada por el entorno global, el cual está controlado por otros constituyentes de la formulación.

En otra realización de la presente invención, se emplea un proceso de fusión conjunta para crear la solución sólida. En este proceso, el agente de disolución se calienta y se funde. En su estado fundido, el agente de disolución puede actuar como disolvente en el cual el fármaco se disuelve y se funde junto con este. Posteriormente, la mezcla de fármaco y agente de disolución se enfría y solidifica. La solución sólida de fármaco y agente de disolución se procesará además en forma de polvo compresible. También se pueden agregar otros ingredientes al polvo fundido conjuntamente para completar la formulación del fármaco, como ingredientes que permiten una manipulación del pH adicional.

En otra realización más de la presente invención, se emplea un proceso de liofilización para preparar la solución sólida. En este proceso, el fármaco y el agente de disolución se disuelven en solución acuosa. La solución se enfría rápidamente. El sólido congelado se introduce posteriormente en una cámara de vacío en la cual se elimina el agua del sólido por sublimación. El polvo resultante es una solución sólida de fármaco y agente de disolución.

En otra realización más de la presente invención, se emplea un proceso de deshidratación por aspersión para preparar la solución sólida. En este proceso, el fármaco y el agente de disolución se disuelven en una solución. Posteriormente, la solución se pulveriza en una cámara. El disolvente se evapora cuando las microgotas están en el aire. El resultado es un polvo fino conformado por el fármaco y el agente de disolución.

Existen otros muchos procesos para preparar la solución sólida de fármaco y agente de disolución (es decir, procesos que mezclan el fármaco y el agente de disolución a nivel molecular). La selección del proceso dependerá principalmente del fármaco y el agente de disolución. El equipo disponible y el coste también juegan un papel importante en la selección del proceso.

La presente invención proporciona una mayor velocidad de disolución de un fármaco empleando la solución sólida en una formulación transmucosa oral. Debido a que el fármaco está en forma de solución sólida, la velocidad de disolución ya no está determinada por las características del fármaco, sino por el perfil de disolución de la solución sólida. Debido a que los agentes de disolución se seleccionan generalmente por sus perfiles de disolución rápidos, las matrices de la solución sólida se suelen disolver rápidamente para liberar el fármaco en la cavidad oral. La presente invención proporciona un mecanismo de control de la disolución y liberación del fármaco al controlar la velocidad de disolución y desintegración de la unidad sólida.

La presente invención también proporciona una mayor solubilidad para ciertos fármacos que forman una solución sobresaturada al disolverse. Como se mencionó anteriormente, el fármaco y el agente de disolución en forma de solución sólida se mezclan a nivel molecular. Los agentes de disolución se suelen seleccionar en función de su rápida velocidad de disolución de forma que, al disolverse el agente de disolución, todas las moléculas de fármaco estén en el disolvente de forma que la concentración de fármaco de la solución puede ser superior a su solubilidad. Una solución sobresaturada puede existir hasta que tenga lugar la precipitación. La precipitación se puede ver como un proceso en tres etapas: 1) la concentración de fármaco en una solución supera su solubilidad; 2) se forman núcleos de fármaco; y 3) los núcleos crecen para formar cristales. Más específicamente, la concentración de fármaco es un parámetro termodinámico y determina si los cristales crecen o se disuelven. Los núcleos se forman como resultado de la acumulación de moléculas de fármaco, un proceso cinético o como resultado de la acumulación de moléculas de otro sólido en la solución. El crecimiento de cristales es un proceso indudablemente cinético y, por lo tanto, el proceso global de precipitación es un proceso cinético dependiente del tiempo, que no ocurre de forma instantánea. Durante el tiempo que transcurre entre la disolución de fármaco y la precipitación, la concentración de fármaco es mayor que su solubilidad lo cual da lugar a una solución que está sobresaturada. Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para preparar una solución sobresaturada para mejorar la absorción de fármaco.

La presente invención también puede proporcionar una forma de estabilizar el fármaco en la formulación sólida. Debido a que el fármaco se procesa y reside en el microentorno de la formulación de fármaco completa, es posible crear un microentorno favorable para fomentar la estabilidad del fármaco y fomentar la absorción del fármaco empleando el resto de la formulación para crear un entorno favorable para la absorción de fármaco. Por lo tanto, la formulación de fármaco en forma de solución sólida proporciona estabilidad sin comprometer la administración del fármaco. La formulación sólida segregada es por lo tanto una ventaja particular de esta invención.

ES 2 345 870 T3

Para que la presente invención funcione de forma eficaz, es necesario que el fármaco incorporado en la matriz soluble pueda impregnar la membrana de la mucosa solo o mediante los ajustes adecuados en el pH del entorno u otra modificación química o junto con un intensificador de la penetración adecuado.

5 La presente invención se puede aplicar a varios fármacos que afectan al sistema nervioso central. Por ejemplo, la presente invención se puede emplear fácilmente en la administración de agonistas opioides (como fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, lofentanilo y carfentanilo), antagonistas opioides (como naloxona y nalbufeno), butirofenonas (como droperidol y haloperidol); benzodiacepinas (como valium, midazolam, triazolam, oxazolam y lorazepam); estimuladores de GABA (como etomidato); barbitúricos (como tiopental, metohexital, tiamazol, pentobarbital y hexabarbital);
 10 fármacos di-isopropilfenólicos (como diprivan); y otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central como levodopa. Se podrá notar que también se pueden emplear otros fármacos dentro del alcance de la presente invención solos o combinados.

15 La Tabla 1 enumera algunos de los fármacos que actúan sobre el SNC que son adecuados para ser incorporados a la presente invención, así como también las características de estos fármacos.

TABLA 1

20

FÁRMACO GENÉRICO	CLASE DE FÁRMACO	RANGO DE DOSIS
metohexital	barbitúrico	10-500 mg
25 pentobarbital	barbitúrico	50-200 mg
tiamilal	barbitúrico	10-500 mg
tiopental	barbitúrico	50-500 mg
30 fentanilo	agonista opioide	0.05-5 mg
alfentanilo	agonista opioide	0.5-50 mg
sulfentanilo	agonista opioide	5-500.mu.g
35 lofentanilo	agonista opioide	0.1-100.mu.g
carfentanilo	agonista opioide	0.2-100.mu.g
naloxona	antagonista opioide	0.05-5 mg
40 nalbufeno	antagonista opioide	1-50 mg
diazepam	benzodiacepina	1-40 mg
lorazepam	benzodiacepina	1-4 mg
45 midazolam	benzodiacepina	0.5-25 mg
oxazepam	benzodiacepina	5-40 mg
triazolam	benzodiacepina	250-1000 mg
50 droperidol	buterofenona	1-20 mg
haloperidol	buterofenona	0.5-10 mg
propanidid	eugenol	1-10 mg
55 etomidato	estimulador de GABA	5-60 mg
propofol	fenol sustituido	3-50 mg
ketamina	feniclidina	5-300 mg
60 diprivan	fenol sustituido	5-20 mg

65

ES 2 345 870 T3

También se pueden administrar fármacos con efectos sobre el sistema cardiovascular y el renal vascular empleando la presente invención. Algunos ejemplos de estos fármacos se exponen en la Tabla 2.

5

TABLA 2

10

15

20

25

30

35

FÁRMACO GENÉRICO	CLASE DE FÁRMACO	RANGO DE DOSIS
bretilio	antiarrítmico	50-500 mg
captopril	inhibidor de ACE	25-75 mg
clonidina	antihipertensivo	0.1-0.5 mg
dopamina	vascular renal	0.5-5 mg
enalapril	inhibidor de ACE	5-15 mg
esmolol	antihipertensivo/angina	100-250 mg
furosemida	diurético	20-100 mg
isosorbida	angina	2.5-40 mg
labetalol	antihipertensivo	100-400 mg
lidocaína	antiarrítmico	50-250 mg
metolazona	diurético	5-50 mg
metoprolol	antihipertensivo	25-100 mg
nadolol	antihipertensivo	40-160 mg
nifedipina	antihipertensivo	10-40 mg
nitroglicerina	antihipertensivo/angina	0.4-1.0 mg
nitroprusida	hipotensivo	10-50 mg
propranolol	antihipertensivo/angina	0.1-50 mg

40

Además de los anteriores, existen muchos otros fármacos que se pueden administrar empleando la presente invención. Son ejemplos de estos fármacos los expuestos en la Tabla 3.

45

TABLA 3

50

55

60

65

FÁRMACO GENÉRICO	CLASE DE FÁRMACO	RANGO DE DOSIS
benzoquinamida	antiemético	25-100 mg
micizina	antiemético	25-100 mg
metoclopramida	antiemético	5-20 mg
proclorperazina	antiemético	5-25 mg
trimetobenzamida	antiemético	100-250 mg
clotrimazol	antimicótico	10-20 mg
nistatina	antimicótico	100 000-500 000 unidades
cardidopa	antiparkison con levodopa	10-50 mg
levodopa	antiparkison	100-750 mg
sucralfato	antisecretor	1-2 gramos
albuterol	broncodilatador	0.8-1.6 mg

ES 2 345 870 T3

FÁRMACO GENÉRICO	CLASE DE FÁRMACO	RANGO DE DOSIS
aminofilina	broncodilatador	100-500 mg
5 beclometasona	broncodilatador	20-50.mu.g
difilina	broncodilatador	100-400 mg
epinefrina	broncodilatador	200-500.mu.g
10 flunisólida	broncodilatador	25-50.mu.g
isoetarina	broncodilatador	170-680.mu.g
Isoproterenol HCl	broncodilatador	60-260.mu.g
15 metaproterenol	broncodilatador	0.65-10 mg
oxtrifilina	broncodilatador	50-400 mg
terbutalina	broncodilatador	2.5-10 mg
20 teofilina	broncodilatador	50-400 mg
ergotamina	antimigrañoso	2-4 mg
metisergida	antimigrañoso	2-4 mg
25 propranolol	antimigrañoso	80-160 mg
suloctidil	antimigrañoso	200-300 mg
ergonovina	oxitócico	0.2-0.6 MG
30 oxitocina	oxitócico	5-20 unidades
acetato de desmopresina	antidiurético	10-50 .mu.g
lipresina	antidiurético	7-14 .mu.g
35 vasopresina	antidiurético	2.5-60 unidades
insulina	antihiper glucémico	1-100 unidades

40 Además de los fármacos anteriores, ciertos fármacos macromoleculares (como .beta.-endorfina, encefalinas, brad-
 cinina, aniotensina I, hormonas gonadotrópicas, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), calcitonina, hormona parati-
 roide y hormona del crecimiento), polisacáridos (como heparina), antígenos, anticuerpos y enzimas se pueden adaptar
 para la administración por vía transmucosa dentro del alcance de la presente invención.

45 Los ingredientes farmacéuticos que se pueden emplear en la formulación de la presente invención pueden incluir,
 pero no se limitan a, absorbentes, agentes tamponantes (como tampón fosfato, tampón carbonato, tampón tris, tam-
 pón tartrato, tampón borato, tampón acetato o tampón maleato), colorantes, saborizantes, disolventes y codisolventes,
 50 agentes de recubrimiento, excipientes de compresión directa, desintegrantes, deslizantes, lubricantes, opacificantes,
 agentes glaseantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, antiadherentes, aglutinantes y diluyentes de cápsulas,
 los ingredientes también pueden incluir conservantes antimicóticos, conservantes antimicrobianos, agentes clarifi-
 cantes, agentes emulsionantes, antioxidantes, agentes levigantes, plastificantes, surfactantes, agentes de tonicidad y
 agentes intensificadores de la viscosidad.

55

60

65

ES 2 345 870 T3

Ejemplo 1

En un experimento real, se comparó la administración por vía transmucosa oral de un agente farmacéutico empleando la presente invención con la administración por vía transmucosa oral del mismo agente farmacéutico empleando una técnica anterior de mezclado físico de la formulación del fármaco. La formulación del fármaco incluía los ingredientes: piroxicam, manitol, Emdex® (dextratos, hidratado), hidróxido sódico y estearato de magnesio, en los porcentajes en peso y las cantidades por unidad que se muestran en la Tabla A.

TABLA A

Ingrediente	%	mg/2g
Piroxicam	2%	40
Manitol	10%	200
Emdex® (dextratos, hidratado)	86.76%	1735.2
NaOH	0.24%	4.8
Estearato de magnesio	1%	20
Total	100%	2000

La formulación de mezcla física se preparó empleando un método de la técnica anterior (1) mezclando todos los ingredientes menos el estearato de magnesio en un recipiente, (2) mezclando el estearato de magnesio con los demás ingredientes y (3) comprimiendo dichos ingredientes con una prensa Carver a 3000 psi.

Para preparar la formulación de la presente invención, se empleó un proceso de granulación húmeda. En este ejemplo las etapas incluyeron (1) mezclar piroxicam, manitol, hidróxido sódico y agua, (2) secar la mezcla en una estufa hasta 40°C durante 48 horas para formar una pasta seca, (3) moler la pasta seca, (4) mezclar la pasta con los ingredientes restantes menos el estearato de magnesio, (5) agregar estearato de magnesio y mezclar de nuevo y (6) comprimir dichos ingredientes con una prensa Carver a 3000 psi. La formulación mezclada físicamente (MF) y la formulación de granulación húmeda (GH) que se muestran a continuación se administraron por vía transmucosa oral como parte de un estudio canino *in vivo*. Los resultados del estudio se muestran en las siguientes Tablas B-1 y B-2 así como también en la Figura 1.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 345 870 T3

TABLA B-1

*Concentración de piroxicam en suero (ng/ml)
Después de la administración OT de la formulación de mezcla física en estudios caninos*

5

Tiempo	MF#1	MF#2	Media	DS
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	40.01	25.74	32.88	10.09
10	176.68	149.78	163.23	19.02
15	289.08	231.90	260.49	40.43
20	316.51	278.19	297.35	27.10
25	307.93	257.80	282.87	35.45
30	294.62	256.79	275.71	26.75
40	275.78	249.79	262.79	18.38
50	269.81	264.78	267.30	3.56
60	269.20	265.01	267.11	2.96
90	260.02	283.04	271.53	16.28
120	257.05	298.86	277.96	29.56
180	242.79	298.41	270.60	39.33
240	235.76	301.22	268.49	46.29
Cmax	316.51	278.19	297.35	27.10
tmax	20	20	20.00	0.00
ABC	59708.65	65969.975	62839.31	4427.43

10

15

20

25

30

35

40

45

50

TABLA B-2

*Concentración de piroxicam en suero (ng/ml)
Después de la administración OT de la formulación de granulación húmeda en estudios caninos*

60

Tiempo	MF#1	MF#2	Media	DS
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	120.20	102.05	111.13	12.83

65

ES 2 345 870 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tiempo	MF#1	MF#2	Media	DS
10	463.26	358.84	411.05	73.84
15	654.54	502.39	578.47	107.59
20	754.35	497.11	625.73	181.90
25	702.33	485.14	593.74	153.58
30	643.74	456.46	550.10	132.43
40	613.86	474.65	544.26	98.44
50	631.56	459.09	545.33	121.95
60	625.78	443.70	534.74	128.75
90	591.54	416.34	503.94	123.89
120	578.42	426.69	502.56	107.29
180	543.28	338.04	440.66	145.13
240	484.20	329.63	406.92	109.30
Cmax	754.35	502.39	628.37	178.16
tmax	20	15	17.50	3.54
ABC	134169.15	93225.05	113697.10	28951.85

Los datos muestran un aumento tanto de la concentración sanguínea máxima (Cmax) y la biodisponibilidad (ABC). El aumento de la Cmax es más del doble y el aumento del ABC es casi el doble. Los datos también muestran una absorción más rápida en el torrente sanguíneo (tmax).

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 345 870 T3

Ejemplo 2

En otro experimento, se compararon las concentraciones plasmáticas del fármaco droperidol administrado por vía transmucosa oral, empleando la presente invención aplicando una técnica de fusión conjunta, con las de droperidol administrado por vía transmucosa oral empleando una técnica anterior de mezcla física de la formulación del fármaco. Los ingredientes incluían droperidol, polietilenglicol, ácido cítrico en sorbitol y disolvente. Los ingredientes se mezclaron en las cantidades que se muestran en la Tabla C.

TABLA C

Ingrediente	%	mg/2g
Droperidol	0.05%	1
Sorbitol	82.95%	1659
Polietilenglicol (PEG)	15%	300
pH 6.0 Na ₂ PHO ₄ /ácido cítrico (2:15:1) en sorbitol	2%	40

La formulación de la técnica anterior se preparó por mezcla física de los ingredientes y compresión de estos en forma de unidades sólidas. La formulación de la presente invención se preparó calentando droperidol y PEG en un baño de agua a 90°C hasta fundir el PEG. Posteriormente, la mezcla se enfrió, solidificó y se molió hasta obtener un polvo. El polvo conjunto molido se mezcló con el resto de los ingredientes y se comprimió en forma de unidades sólidas. Los agentes farmacéuticos se administraron por vía transmucosa oral como parte de un estudio canino *in vivo*. Las concentraciones de fármaco en plasma sanguíneo (Tabla D) de los sujetos se midieron durante un periodo de 6 horas.

TABLA D

*Concentraciones plasmáticas de droperidol después de la administración OT a perros
Mezcla física de droperidol frente a la fusión conjunta*

Tiempo (min)	Fusión conjunta	MF
0	0.00	0.00
5	0.00	0.00
10	0.00	0.03
15	0.21	0.06
20	0.10	0.07
25		0.03
30	0.33	0.06
45	0.47	0.08
60	0.29	0.04

ES 2 345 870 T3

Tiempo (min)	Fusión conjunta	MF
90	0.28	0.17
120	0.18	0.00
180	0.15	0.04
240	0.14	0.01
300	0.12	0.01
360	0.13	0.05
Cmax	0.47	0.17
tmax	45	90
ABC (ng/ml*min)	62.89	13.26

Como se muestra en la Tabla D y en la Figura 2, los datos siguieron firmemente que el fármaco es absorbido de la presente invención a una velocidad mayor y en mayor medida en comparación con la formulación de mezcla física. La formulación de la presente invención se absorbe más fácilmente y es absorbida en mayores cantidades en la circulación sistémica que la formulación de la técnica anterior.

Ejemplo 3

En otro experimento más, aplicando el proceso de fusión conjunta, se comparó la administración por vía transmucosa oral del fármaco etomidato empleando la presente invención en comparación con la administración empleando los métodos de la técnica anterior. Las formulaciones de fármaco se prepararon empleando los ingredientes etomidato, PEG y sorbitol. Las cantidades de cada ingrediente en las formulaciones se muestran en la Tabla E.

TABLA E

Ingrediente	%	mg/2g
Etomidato	1.25	25
PEG	74.06	1481.25
Sorbitol	24.69	493.75

La formulación de la técnica anterior se preparó empleando un proceso de mezcla física. La formulación de la presente invención se preparó empleando un proceso de fusión conjunta para crear una solución sólida que contenía etomidato. Las dos formulaciones se administraron por vía transmucosa oral como parte de un estudio canino *in vivo*. Las concentraciones en suero del fármaco se midieron durante un periodo de 90 minutos. Los resultados se muestran en las Tablas F-1 y F-2 y en la Figura 3.

ES 2 345 870 T3

TABLA F-1

Concentración en suero (ng/ml) de etomidato después de la administración OT de la formulación de fusión conjunta						
Tiempo (min)	#4-200	#4-210	#4-222	Media	DS	DSR
0.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
5.0	103.98	93.00	111.89	102.95	9.48	9.21%
10.0	172.32	165.00	213.92	183.75	26.39	14.36%
12.5	138.13	156.00	210.04	168.06	37.44	22.28%
15.0	121.50	121.00	168.59	137.03	27.33	19.94%
17.5	77.06	71.00	104.53	84.20	17.87	21.22%
20.0	64.82	53.00	69.50	62.44	8.50	13.62%
25.0	41.70	31.00	43.22	38.64	6.66	17.24%
30.0	33.81	20.00	28.96	27.59	7.00	25.39%
45.0	21.33	15.00	17.63	17.99	3.18	17.67%
60.0	13.42	10.00	13.66	12.36	2.05	16.57%
90.0	9.97	0.00	0.00	3.32	5.75	173.21%
Cmax	172.32	165.00	213.92	183.75		
tmax	10	10	10	10.00		
ABC	3568.76	2957.5	3907.74	3478.00		

TABLA F-2

Concentración en suero (ng/ml) de etomidato después de la administración OT de la formulación de mezcla física						
Tiempo (min)	#4-200	#4-210	#4-222	Media	DS	DSR
0.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
5.0	34.43	29.11	16.17	26.57	9.39	35.35%
10.0	103.12	81.86	46.59	77.19	28.55	36.99%
12.5	113.48	81.71	54.99	83.40	29.28	35.11%
15.0	87.68	85.63	50.67	74.66	20.80	27.86%
17.5	49.64	72.13	33.80	51.85	19.26	37.14%
20.0	32.97	28.41	16.91	26.10	8.28	31.71%
25.0	19.31	16.02	10.58	15.30	4.41	28.80%
30.0		19.02	0.00	9.51	13.45	141.42%
45.0	11.17	5.54	0.00	5.57	5.58	100.25%
60.0		0.00	0.00	0.00	0.00	
90.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
Cmax	113.48	85.63	54.99	84.70		
tmax	12.5	15	12.5	13.33		
ABC	1913.79	1511.14	720.523	1381.82		

Como en los otros experimentos, los datos muestran que el etomidato es absorbido a una velocidad mayor y en mayor medida (mayor biodisponibilidad) cuando se administra empleando la presente invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma farmacéutica sólida para la administración por vía transmucosa oral de un agente farmacéutico que comprende:
- (a) una solución sólida en forma de un polvo compresible, comprendiendo dicha solución sólida un agente farmacéutico mezclado a nivel molecular con un agente de disolución; y
- 10 (b) un sistema tamponante mezclado físicamente con el polvo compresible.
2. La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en la que dicho sistema tamponante se selecciona del grupo conformado por tampones fosfato, carbonato, tris, tartrato, borato, acetato y maleato.
- 15 3. La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en la que dicho agente farmacéutico es un ácido orgánico.
4. La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en la que dicho agente farmacéutico es una base orgánica.
- 20 5. La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en la que dicho agente farmacéutico se selecciona del grupo conformado por agentes andrógenos, estrógenos, antiinflamatorios no esteroides, antihipertensivos, analgésicos, antidepresivos, antibióticos, anticancerosos, anestésicos locales, antieméticos, antiinfecciosos, anticonceptivos, antidiabéticos, esteroides, antialérgicos, antimigrañosos, dejar de fumar y antiobesidad.
- 25 6. La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en la que dicho agente de disolución se selecciona del grupo conformado por acacia, ácido algínico, carbómero, carboximetilcelulosa, calcio, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, celulosa, dextratos, dextrina, dextrosa, etilcelulosa, fructosa, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lactitol, lactosa, lecitina, maltodextrina, manitol, metilcelulosa, poloxámero, polietilenglicol, polimetacrilatos, éteres alquil polioxietilénicos, alcohol polivinílico, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, ascorbato de sodio, glicolato sódico de almidón, sorbitol, almidón, almidón (pregelatinizado), sacarosa, tragacanto, trimetilglicerina, goma de xantano, xilitol o zeína.
- 30 7. La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en la que dicha forma farmacéutica sólida es un parche transmucoso oral.
- 35 8. La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en la que la forma farmacéutica es una gragea/pastilla.
- 40 9. La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en la que dicha forma farmacéutica es una piruleta.
10. La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en la que dicha forma farmacéutica es un chicle.
- 45 11. La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 1, que comprende además al menos un ingrediente farmacéutico seleccionado del grupo conformado por absorbentes, colorantes, saborizantes, disolventes, codisolventes, agentes de recubrimiento, excipientes de compresión directa, desintegrantes, glaseantes, lubricantes, opacificantes, agentes glaseantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, antiadherentes, aglutinantes, diluyentes de cápsulas, conservantes antimicóticos, conservantes antimicrobianos, agentes clarificantes, agentes emulsionantes, antioxidantes, agentes levigantes, plastificadores, surfactantes, agentes de tonicidad y agentes intensificadores de la viscosidad.
- 50 12. La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en la que dicho agente farmacéutico se selecciona del grupo conformado por piroxicam, droperidol, etomidato, nicotina, testosterona, estradiol, nitroglicerina, clonidina, dexametasona, aceite de gaulteria, tetracaína, lidocaína, fentanilo, sufentanilo, progesterona, insulina, vitamina A, vitamina C, vitamina E, prilocaína, bupivacaína, sumatriptan, dihidroergotamina, inhibidores de COX₂ y péptidos.
- 55 13. Las formas farmacéuticas sólidas de la reivindicación 1, en la que dicho agente farmacéutico se selecciona del grupo conformado por metohexital, pentobarbital, tiamilal, tiopental, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, lofentanilo, carfentanilo, naloxona, epam, lorazepam, midazolam, oxazepam, triazolam, droperidol, propanidid, etomidato, propofol, ketamina, diprivan, bretilio, captopril, clonidina, dopamina, enalapril, esmolol, furosemida, isosorbida, labetalol, lidocaína, metolazona, metoprolol, nadolol, nifedipina, nitroglicerina, nitroprusida, propanolol, benzoquinamida, meclizina, metoclopramida, proclorperazina, trimetobenzamida, clotrimazol, nistatina, carbidopa, levodopa, sucralfato, albuterol, aminofilina, beclometasona, difilina, epinefrina, flunisólida, isoetarina, isoproterenol HCl, metaproteronol, oxtrifilina, terbutalina, teofilina, ergotamina, metisergida, propranolol, suloctidil, ergonovina, oxitocina, acetato de desmopresina, lipresina, vasopresina, insulina, beta-endorfina, encefalinas, bradicinina, aniotensina I, hormonas gonadotrópicas, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), calcitonina, hormona paratiroide, hormona del crecimiento, polisacáridos, antígenos, anticuerpos y enzimas.
- 60 65

ES 2 345 870 T3

14. La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en la que dicho agente farmacéutico pertenece a una clase de fármacos seleccionada del grupo conformado por bartitúrico, agonista opiode, benzodiazepina, buterofenona, eugenol, estimulador de GABA, fenol sustituido, fenciclidina, antiarrítmico, inhibidor de ACE, antihipertensivo, vascular renal, antihipertensivo/angina, diurético, angina, hipotensivo, antiemético, antimicótico, antiparkinsoniano con levodopa, antiparkinsoniano, antisecretor, broncodilatador, antimigrañoso, oxiótico, antidiurético y antihiperoglucémico.

15. Un método para fabricar una forma farmacéutica sólida para la administración por vía transmucosa oral de un agente farmacéutico, comprendiendo el método:

(a) formar una solución sólida en forma de un polvo compresible, comprendiendo dicha solución sólida un agente farmacéutico mezclado a nivel molecular con un agente de disolución; y

(b) mezclar físicamente el polvo con un agente tamponante.

16. Un método de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicha solución sólida en forma de un polvo compresible se prepara mediante las siguientes etapas:

(a) fundir el agente de disolución;

(b) disolver o fundir el agente farmacéutico junto con el agente de disolución fundido;

(c) enfriar el producto del paso (b) hasta que solidifique en forma de una solución sólida;

(d) procesar la solución sólida en forma de un polvo compresible.

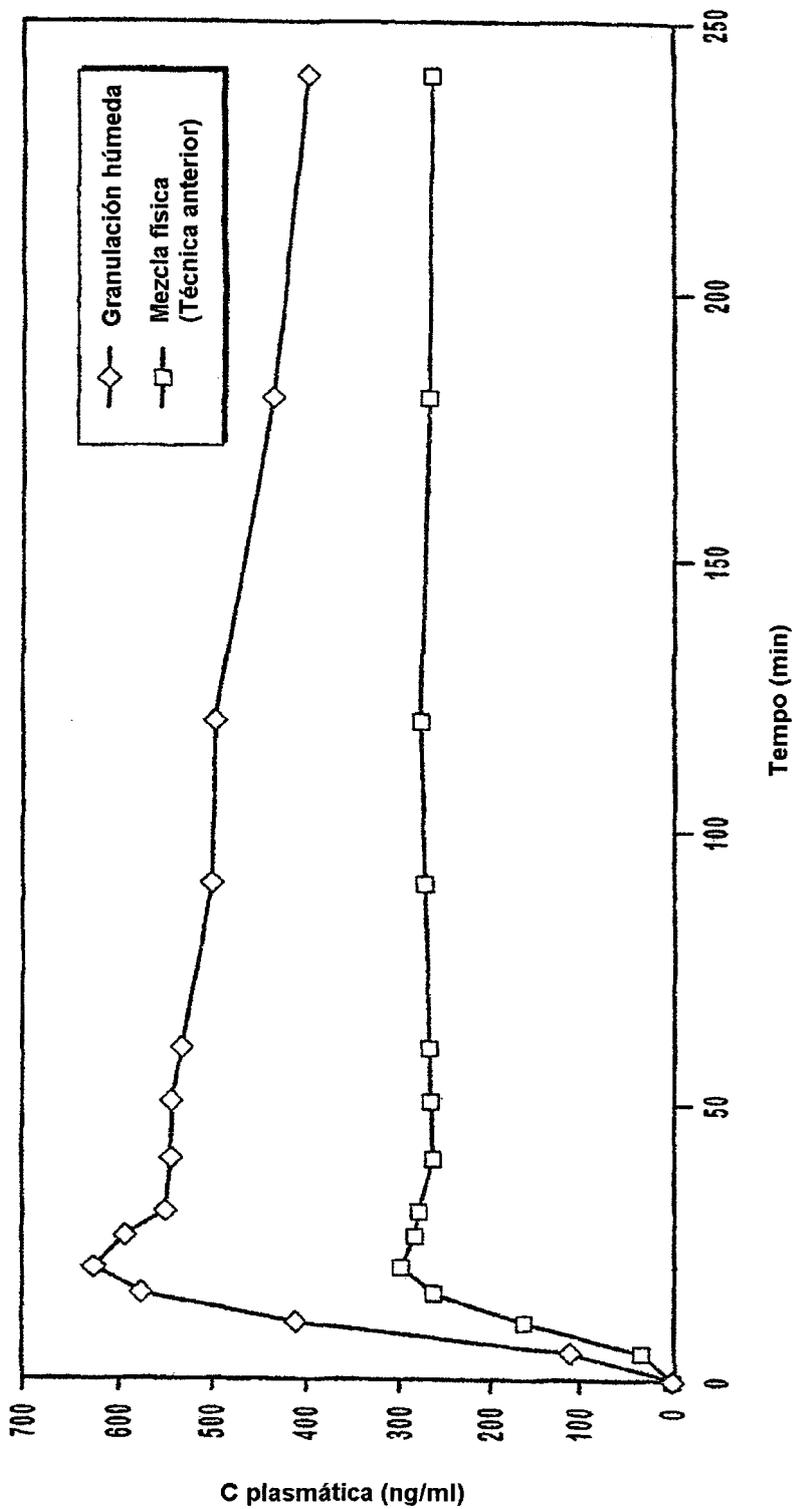


FIG. 1

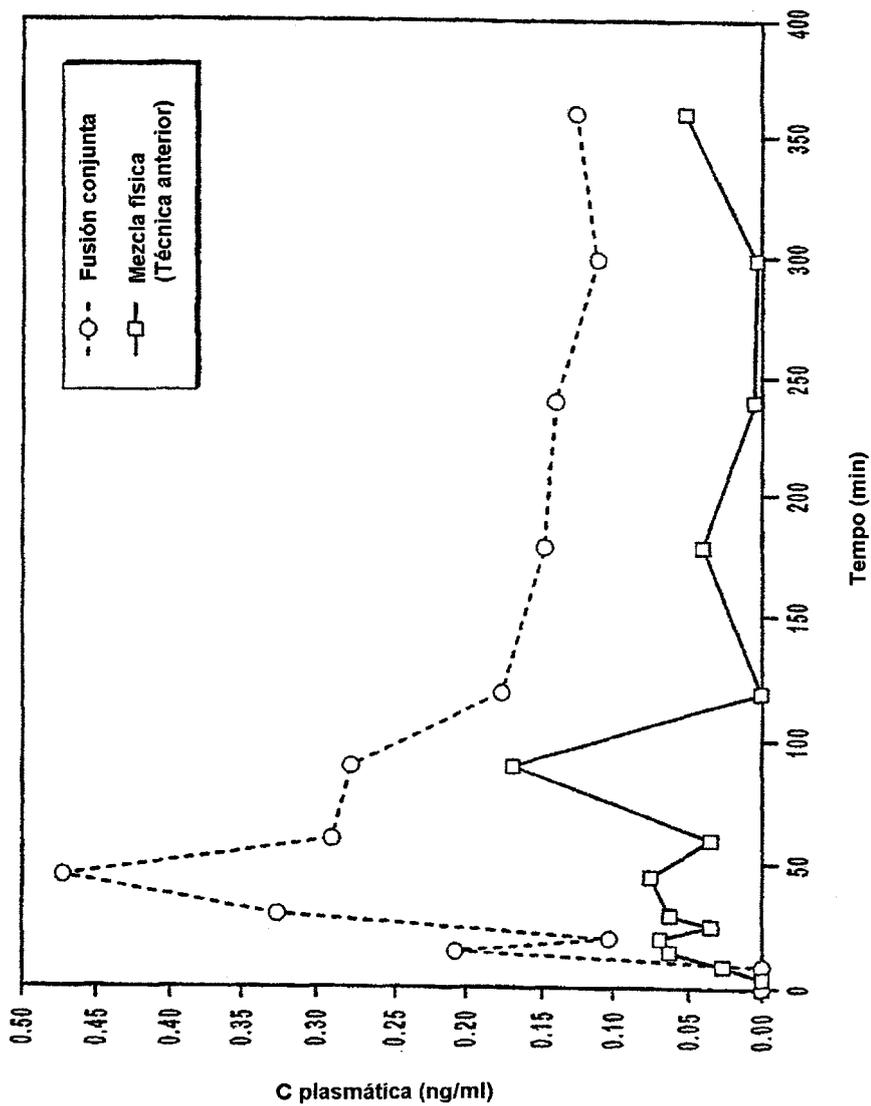


FIG. 2

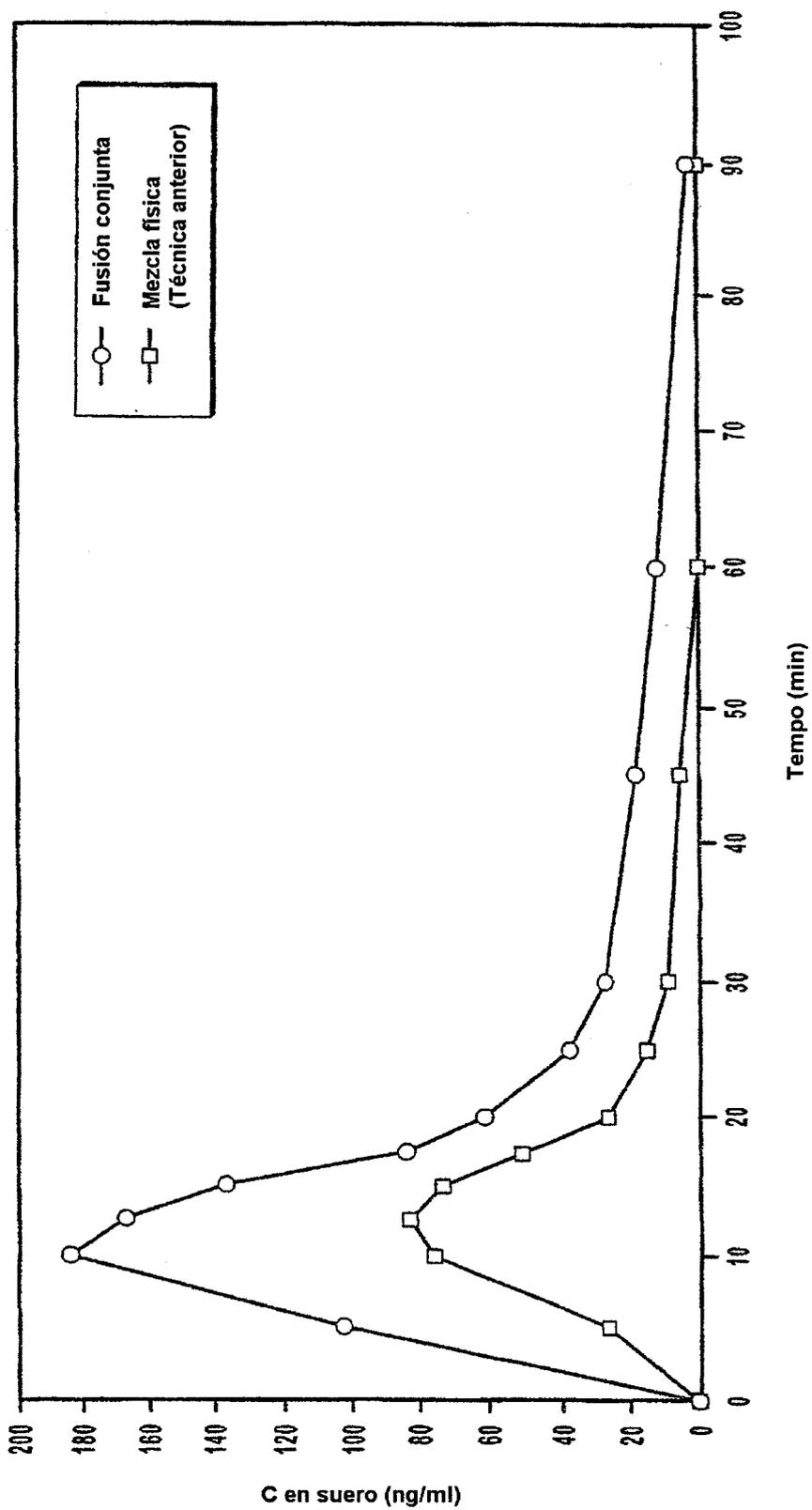


FIG. 3