



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 365 984**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06724230 .5**
(96) Fecha de presentación : **20.03.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1858491**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **28.11.2007**

(54) Título: **Comprimido recubierto sublingual.**

(30) Prioridad: **18.03.2005 FR 05 02727**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.10.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.10.2011

(73) Titular/es: **ETHYPHARM**
194 Bureaux de la Colline
Bâtiment D
12ème Étage
92213 Saint-Cloud Cédex, FR

(72) Inventor/es: **Oury, Pascal;**
Benoist, Guillaume;
Herry, Catherine y
Duvochel, Joseph

(74) Agente: **Veiga Serrano, Mikel**

ES 2 365 984 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).

DESCRIPCION

Comprimido recubierto sublingual

5 Sector de la técnica

10 El objeto de la presente invención se refiere a un comprimido recubierto sublingual que consiste en un núcleo comprimido que carece de principio farmacéuticamente activo y que comprende uno o más agentes de dilución, y un recubrimiento que comprende al menos un analgésico opiode adecuado para la administración sublingual, y también a un método para preparar un comprimido recubierto de este tipo.

La presente invención también se refiere a un método de tratamiento usando comprimidos recubiertos sublinguales según la invención.

15 La administración sublingual tiene una ventaja para principios activos que, cuando se administran por vía oral, se ven sometidos a un efecto sustancial de primer paso a través del hígado, dando como resultado una rápida metabolización y una pérdida de actividad terapéutica relacionada con la actividad de las enzimas hepáticas que convierten la molécula en metabolitos inactivos, o cuya actividad disminuye debido a esta bioconversión.

20 En el caso de la administración sublingual, el paso sistémico es muy rápido debido a la considerable permeabilidad y vascularización de la mucosa bucal. Esto hace posible obtener un efecto que es más rápido que el obtenido con la administración oral. En el caso de la administración oral, de hecho, se traga el comprimido y su paso sistémico se produce sólo al nivel de la mucosa gastrointestinal, es decir, más tarde.

25 En el caso, por ejemplo, de agentes antiangina tales como trinitrina, la administración sublingual hace posible aliviar rápidamente a un paciente que padece un ataque agudo de angina de pecho.

30 Además, la administración sublingual también puede permitir la administración de principios activos que no se absorben normalmente al nivel de la mucosa del estómago o mucosa digestiva tras la administración oral, o alternativamente que se degradan parcial o completamente en medio ácido tras la ingestión del comprimido.

Estado de la técnica

35 El fentanilo es una de estas sustancias. El citrato de fentanilo está disponible actualmente en forma de un caramelo sobre un palillo (piruleta) para la administración transmucosa que se comercializa con el nombre comercial Actiq® (véase por ejemplo el documento US 4.671.953). El problema relacionado con esta forma específica es que el paciente debe mantener la piruleta en la boca durante al menos 15 minutos con el fin de obtener la cantidad deseada de fentanilo. Además, la cantidad de fentanilo absorbido depende de la frecuencia con la que se traga saliva y por tanto depende mucho del paciente. Por tanto, es difícil comprobar de manera precisa la cantidad absorbida de fentanilo.

40 Los comprimidos sublinguales conocidos de la técnica anterior se prepararan habitualmente mediante compresión directa de una mezcla de polvos que comprende el principio activo y excipientes de compresión, tales como diluyentes, aglutinantes, agentes disgregantes y adyuvantes.

45 En un método de preparación alternativo, el principio activo y los excipientes de compresión pueden granularse en seco o en húmedo de antemano.

50 En este caso, el principio activo se distribuye por toda la masa del comprimido.

55 El documento WO 00/16750 describe un comprimido para uso sublingual que se disgrega rápidamente y comprende una mezcla ordenada en la que el principio activo está en forma de micropartículas que se adhieren a la superficie de partículas solubles en agua que son sustancialmente superiores en tamaño, constituyendo un soporte para las micropartículas activas, comprendiendo la composición también un mucoadhesivo.

El documento WO 00/57858 describe un comprimido para uso sublingual, que comprende un principio activo combinado con un sistema efervescente destinado a promover la absorción, y también un modificador del pH.

60 La administración sublingual es una vía de administración que tiene determinados límites debido al tamaño de la cavidad sublingual en la que se coloca el comprimido, al volumen limitado de saliva para solubilizar el principio activo o también a la cantidad limitada de principio activo que puede atravesar la mucosa bucal.

65 Debido a estos límites, los comprimidos en los que el principio activo se distribuye de manera uniforme dentro de la masa del comprimido tienen determinados inconvenientes que la presente invención tiene como objetivo resolver.

Un primer inconveniente de estos comprimidos en los que el principio activo se dispersa dentro de la masa es la dependencia que existe entre el tamaño del comprimido y la dosificación del principio activo. Por tanto, si se pretende proporcionar comprimidos de diversas dosificaciones, será necesario tener comprimidos de diversos tamaños.

Por tanto, puede ser que el tamaño del comprimido que contiene la dosis más alta, en particular su diámetro, ya no sea adecuado para la administración sublingual.

Esto puede forzar a los expertos en la técnica a modificar la fórmula del comprimido que contiene la dosis más alta, en particular de modo que se adapte su tamaño al uso sublingual, lo que significa, al final, tener comprimidos con fórmulas cualitativas y/o cuantitativas diferentes para el mismo principio activo, lo que no es económicamente deseable, ni tampoco en cuanto a la seguridad.

Además, la administración sublingual requiere el uso de un principio activo de tamaño de partícula específico, que consiste habitualmente en una población para la que el diámetro es inferior a 10 μm , preferiblemente inferior a 5 μm , tal como se mide mediante las técnicas habituales, por ejemplo mediante difracción de láser.

Esta elección tiene como objetivo garantizar la solubilización rápida y completa de dicho principio activo en la saliva y permitir el paso sistémico suficiente e inmediato de modo que se obtenga un efecto instantáneo.

En la actualidad, el uso de partículas de este tamaño en comprimidos significa que también es necesario adaptar el tamaño de partícula de los excipientes que constituyen la masa del comprimido y definir de manera muy precisa los parámetros de mezclado para la masa pulverulenta, con el fin de obtener una mezcla ordenada en la que el principio activo se distribuye de manera uniforme, sin ser testigo de la aparición de un fenómeno de segregación en la tolva de alimentación de la prensa de comprimidos, que sería probable que comprometiera la uniformidad del contenido de los comprimidos durante la compresión.

El riesgo de aparición de un fenómeno de segregación aumenta adicionalmente cuando la dosis unitaria de principio activo en cada comprimido es baja. Éste es, por ejemplo, el caso con el fentanilo, para el que la dosis unitaria es inferior a de un miligramo a unos cuantos miligramos.

Entonces, es difícil obtener una uniformidad aceptable en el contenido para el mismo lote en toda la etapa de compresión, estando entonces el principio activo altamente diluido en la mezcla pulverulenta de excipientes.

Para comprimidos para la administración sublingual en la que el principio activo se dispersa de manera uniforme en la masa, la liberación del principio activo también depende de la velocidad de disgregación del comprimido.

La técnica anterior describe comprimidos que se disgregan rápidamente, adecuados para la administración sublingual, en la que el principio activo se distribuye dentro de la masa del comprimido.

Se sabe que estos comprimidos tienen habitualmente una dureza baja, a menudo inferior a 40 N, y presentan una friabilidad que es demasiado grande, de manera que deben manejarse con cuidado.

En el caso de un comprimido que tiene una dureza superior, la disgregación es menos rápida, de manera que el comprimido se erosiona gradualmente mientras libera el principio activo desde la superficie del comprimido hasta su centro.

Por tanto, es particularmente ventajoso tener una formulación para la administración sublingual que puede liberar rápidamente el principio activo y permitir la absorción inmediata del mismo, sin que esta liberación sea dependiente de la velocidad de disgregación o de la dureza del comprimido.

Cuando se pretende que el comprimido se disgregue rápidamente y sin masticar, la disgregación conduce a la formación de una pasta o de una suspensión que puede tragarse involuntariamente.

La viscosidad de la pasta o suspensión, que está relacionada con el uso de agentes disgregantes o de agentes de hinchamiento destinados a acelerar la disgregación, puede provocar un reflejo de deglución.

En consecuencia, parte del principio activo se traga antes de absorberse por la mucosa bucal.

La absorción al nivel de la mucosa bucal, de la que la biodisponibilidad del principio activo depende directamente, depende por tanto de la naturaleza de los excipientes usados en este tipo de formulación de disgregación rápida.

Objeto de la invención

El solicitante ha demostrado que es posible remediar todos estos inconvenientes por medio de una forma unitaria sólida, en particular un comprimido sublingual recubierto.

El comprimido recubierto sublingual según la invención consiste en un núcleo comprimido que carece de principio farmacéuticamente activo y que comprende uno o más agentes de dilución, y un recubrimiento que comprende un principio activo.

5 Esta forma es particularmente adecuada para la administración sublingual, ya que contiene el principio activo no en la masa del comprimido como en la técnica anterior, sino en la superficie del núcleo comprimido.

10 Por tanto, la liberación del principio farmacéuticamente activo se vuelve completamente independiente de la velocidad de disgregación o de la dureza del comprimido, si se formula el núcleo comprimido de manera que sólo se disgrega tras la liberación completa del principio farmacéuticamente activo.

15 Una vez que la capa que forma el recubrimiento y que comprende el principio farmacéuticamente activo se solubiliza completamente en los fluidos de la cavidad bucal, en particular en la saliva, el núcleo comprimido puede tragarse o si no puede mantenerse bajo la lengua hasta la completa disgregación del mismo, formándose y tragándose la suspensión resultante sólo tras la absorción del principio activo.

20 Además, la composición de la invención es perfectamente adecuada para la preparación de comprimidos de baja dosis, ya que la aplicación del recubrimiento mediante pulverización tiene la ventaja de una distribución uniforme alrededor del núcleo comprimido, y por tanto se limita cualquier riesgo de heterogeneidad de contenido en el mismo lote de comprimidos, evitando cualquier posible separación relacionada con la preparación de una mezcla de polvos en la que se diluye el principio farmacéuticamente activo.

25 La presente invención también resuelve el problema del tamaño del comprimido cuando el intervalo de dosificación se extiende en un factor considerable entre la dosificación unitaria inferior y la superior.

De hecho, el tamaño del comprimido ya no depende de la dosificación del principio farmacéuticamente activo en el comprimido, sino que puede elegirse independientemente seleccionando el tamaño del núcleo comprimido sobre el que se pulveriza la capa que forma el recubrimiento que comprende el principio farmacéuticamente activo.

30 En virtud de la presente invención, es posible preparar un núcleo comprimido de tamaño único para todo el intervalo de dosificación para el mismo principio farmacéuticamente activo.

Entonces es el espesor del recubrimiento que comprende el principio activo el que regula la dosificación final del comprimido.

35 Esta característica es particularmente ventajosa en el caso de administración sublingual o bucal, para la que se ajusta el tamaño del comprimido de modo que se coloque fácilmente en la cavidad bucal, cualquiera que sea la dosificación de principio farmacéuticamente activo. Esta forma también hace posible tener un medio sencillo de distinción de las dosificaciones introduciendo en particular en el recubrimiento que comprende el principio farmacéuticamente activo un tinte diferente según la dosificación final del comprimido. También puede preverse colorear el núcleo comprimido, por ejemplo cuando el recubrimiento es translúcido.

45 El núcleo comprimido, que carece de principio farmacéuticamente activo, comprende al menos un agente de dilución.

El núcleo comprimido puede comprender en particular, además del/de los agente(s) de dilución, uno o más excipientes elegidos de aglutinantes, agentes de hinchamiento, agentes disgregantes, lubricantes, agentes antiestáticos y adyuvantes, o mezclas de los mismos.

50 El agente de dilución se elige del grupo que comprende en particular derivados de celulosa, y preferiblemente celulosa microcristalina, polioles, almidones solos y derivados de azúcar.

El agente de dilución puede elegirse ventajosamente de sacarosa, lactosa, fructosa, dextrosa, manitol, sorbitol, lactitol, eritritol, xilitol, fosfato de dicalcio, fosfato de tricalcio o una celulosa microcristalina, solos o como una mezcla.

55 Los agentes de dilución preferiblemente usados son los que existen en una forma directamente compresible, cuyo tamaño de partícula es superior a 100 µm.

60 En una primera realización, el núcleo comprimido comprende una mezcla de agente de dilución formado a partir de manitol y celulosa microcristalina.

65 En una realización específica de la invención, el agente de dilución puede consistir en un soporte inerte, también denominado "microgránulo neutro", "sustancia neutra" o "esfera de azúcar", cuya forma es sustancialmente esférica y cuya distribución del tamaño de partícula, medida mediante métodos conocidos tales como difracción de láser, muestra un perfil monomodal de manera que la variación con respecto a los intervalos indicados en la Farmacopea,

por ejemplo la Farmacopea Americana (USP XVII, 1990), es baja, de manera que el diámetro de los microgránulos neutros es sustancialmente uniforme.

5 Estas características de morfología y tamaño confieren a los microgránulos neutros excelentes propiedades de flujo en las tolvas de alimentación de las prensas de comprimidos y buena compresibilidad, lo que hace posible preparar núcleos comprimidos mediante compresión directa de estos microgránulos neutros sin la adición de otros excipientes con la excepción de un lubricante, y a un rápida velocidad.

10 Por tanto, estas características hacen posible producir grandes volúmenes en una cantidad mínima de tiempo y hacen que el método para preparar estos núcleos comprimidos sea particularmente sencillo y económico.

15 Los soportes inertes se prepararan habitualmente mediante el recubrimiento de sacarosa cristalina con una suspensión de almidón en jarabe de azúcar, tal como los comercializados por la empresa NP Pharm con el nombre comercial Suglets® o NPTAB®.

Estos soportes inertes comercialmente disponibles tienen un diámetro habitualmente de entre 180 y 1400 μm , y tienen la ventaja de comercializarse en forma de una selección de tamaño.

20 Los soportes inertes que se prefieren en el contexto de la presente invención tienen un diámetro de entre 180 μm y 500 μm , e incluso más preferiblemente de entre 180 y 250 μm .

25 El agente de dilución está presente en proporciones que pueden oscilar hasta el 100% en masa del núcleo comprimido, preferiblemente de entre el 50% y el 95% en masa con respecto a la masa del núcleo de excipientes. El aglutinante se usa en forma seca y puede ser un almidón, un azúcar, polivinilpirrolidona o carboximetilcelulosa, solos o como una mezcla.

El aglutinante se usa en una proporción que puede oscilar hasta el 15% en masa, preferiblemente inferior al 10% en masa, calculada con respecto a la masa del núcleo comprimido.

30 El agente de hinchamiento se elige del grupo que comprende celulosa microcristalina, almidones, almidones modificados, tales como carboximetilalmidón o glicolato sodico de almidón, ácido algínico o alginato de sodio, y mezclas de los mismos.

35 El agente de hinchamiento se usa en una proporción que puede oscilar hasta el 20%, preferiblemente de entre el 1 y el 15% en masa, calculada con respecto a la masa del núcleo comprimido.

40 El agente de disgregación puede elegirse del grupo que comprende en particular carboximetilcelulosa de sodio reticulada denominada mediante el término croscarmelosa, polivinilpirrolidonas reticuladas denominadas mediante el término crospovidona, y mezclas de las mismas.

El agente de disgregación se usa en una proporción que puede oscilar hasta el 20%, preferiblemente de entre el 1 y el 20% en masa, e incluso más preferiblemente de entre el 5 y el 15% en masa, calculada con respecto a la masa del núcleo comprimido.

45 El lubricante se elige del grupo que comprende estearato de magnesio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, polioxietilenglicoles, benzoato de sodio, un aceite farmacéuticamente aceptable, preferiblemente dimeticona o parafina líquida, o mezclas de los mismos.

50 El lubricante se usa en una proporción que puede oscilar hasta el 2%, preferiblemente de entre el 0,02 y el 2% en masa, incluso más preferiblemente de entre el 0,5 y el 1% en masa, calculada con respecto a la masa del núcleo comprimido.

55 El agente antiestático puede elegirse del grupo que comprende talco micronizado o no micronizado, sílice coloidal (Aerosil® 200), sílice tratada (Aerosil® R972) o sílice precipitada (Syloid® FP244), y mezclas de los mismos.

El agente antiestático se usa en una proporción que puede oscilar hasta el 5% en masa, calculada con respecto a la masa del núcleo comprimido.

60 Pueden añadirse también adyuvantes, por ejemplo colorantes, edulcorantes y/o aromatizantes, a la mezcla destinada a comprimirse.

Estos adyuvantes son idénticos a los descritos a continuación en relación al recubrimiento del comprimido según la invención.

65 El recubrimiento comprende al menos un principio activo y, opcionalmente, uno o más excipientes.

El/los principio(s) activo(s) puede(n) elegirse de cualquier familia de compuestos, por ejemplo de sedantes gastrointestinales, antiácidos, analgésicos opioides o no opioides, antiinflamatorios, vasodilatadores coronarios, vasodilatadores periféricos y cerebrales, agentes antiinfecciosos, antibióticos, antivirales, agentes antiparasitarios, agentes anticancerígenos, ansiolíticos, neurolépticos, estimulantes del sistema nervioso central, antidepresivos, antihistamínicos, agentes antidiarrea, laxantes, complementos nutricionales, inmunosupresores, agentes que reducen el colesterol en sangre, hormonas, enzimas, antiespasmódicos, agentes antiangina, productos medicinales con un efecto sobre la frecuencia cardíaca, productos medicinales usados en el tratamiento de hipertensión arterial, agentes antimigraña, antieméticos, productos medicinales que tienen un efecto sobre la capacidad de coagulación sanguínea, antiepilépticos, relajantes musculares, productos medicinales usados en el tratamiento de diabetes, productos medicinales usados en el tratamiento de disfunciones tiroideas, diuréticos, agentes anorexígenos, agentes antiasmáticos, expectorantes, antitusivos, agentes que regulan la mucosidad, descongestivos, agentes hipnóticos, agentes antináuseas, agentes hematopoyéticos, agentes uricosúricos, extractos vegetales, agentes de contraste o cualquier otra familia de compuestos, siendo posible que los principios activos combinados en el comprimido se elijan de la misma familia o de familias diferentes.

Pueden estar en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, en cualquier forma polimórfica, en forma racémica o enantiomérica.

La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” pretende significar los derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto de base farmacéuticamente activa se convierte en su sal con una base o un ácido, comprendiendo los ejemplos de sales farmacéuticamente activas en particular sales de ácidos orgánicas e inorgánicas de residuos básicos, tales como aminas, derivados de metales alcalinos o sales orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos, y similares.

Los principios activos que se prefieren particularmente en esta solicitud son los principios activos que son adecuados para la administración sublingual o bucal debido a sus características farmacocinéticas, en particular cuando el principio activo tiene una ventana de absorción en la cavidad bucal, o un efecto considerable de primer paso a través del hígado que requiere una vía alternativa de administración a la administración oral convencional, o alternativamente cuando se busca obtener un efecto sistémico muy rápido con el fin de superar los efectos de un ataque tal como un ataque de angina de pecho, un ataque de ansiedad, dolor agudo, un ataque alérgico, un ataque de asma, o un ataque de abstinencia provocado, por ejemplo, por abstinencia de alcohol u opiáceo.

Se proporcionan ejemplos de tales sustancias en la publicación “Oral Mucosal Drug Delivery”, Hao Zhang *et al.*, Clin. Pharmacokinet. 2002, 41, (9) 661-680.

Ejemplos de principios activos adecuados para la administración sublingual comprende analgésicos opioides tales como buprenorfina, nor-buprenorfina, fentanilo, metadona, levorfanol, morfina, hidromorfona, oximorfona, codeína, oxicodona, hidrocodona y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la presente invención, “fentanilo” como principio activo pretende significar fentanilo y derivados del mismo, en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, en cualquier forma polimórfica, en forma racémica o enantiomérica.

Derivados de fentanilo comprenden alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo.

Ejemplos adicionales de principios activos adecuados para la administración sublingual comprenden droperidol, apomorfina, sumatriptán, diazepam, oxazepam, lorazepam, nitrazepam, trinitrina y otros derivados nitrogenados, nitroglicerina, nicotina, dihidroergotoxina, ciproheptadina, misoprostol, timolol, sildenafil, mifepristona, captopril, propafenona, acetazolamida, selegilina, epinefrina, alprazolam, midazolam, triazolam, leuprolida, ergotamina, hiosciamina, testosterona, metiltestosterona, estradiol, 17-beta-estradiol, etinilestradiol, progesterona, androstendiol, dihidroergotamina, etomidato, piroxicam, escopolamina, proclorperazina, benzocaína, desmopresina, tratamientos de inmunoterapia para rinitis alérgica, clomipramina, ibutilida, prazosina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Principios activos preferidos son base de fentanilo, citrato de fentanilo, alfentanilo, clorhidrato de alfentanilo, sufentanilo, citrato de sufentanilo, remifentanilo, clorhidrato de remifentanilo.

Los principios activos pueden usarse en cualquier forma polimórfica, en forma racémica o enantiomérica.

El principio activo puede estar en forma de un polvo o de microcristales.

Los comprimidos recubiertos sublinguales según la invención que comprenden un analgésico opioide como principio activo son útiles en el tratamiento del dolor intercurrente, en particular dolor por cáncer intercurrente, mediante la administración sublingual en pacientes que son tolerantes a la terapia con opioides. El dolor intercurrente significa una exacerbación transitoria del dolor de intensidad moderada a grave que se produce en un trasfondo de dolor por lo demás controlado. Pacientes considerados tolerantes a opioides son los que toman al menos 60 mg de

morfina/día, al menos 25 µg de fentanilo transdérmico/hora, al menos 30 mg de oxycodona al día, al menos 8 mg de hidromorfona oral al día o una dosis equianalgésica de otro opioide durante una semana o más.

Si el principio activo está completa o parcialmente en suspensión en la disolución pulverizada, el polvo o los microcristales tienen un tamaño de entre 0,5 µm y 10 µm, preferiblemente de entre 4 µm y 6 µm.

5 Cuando el principio activo puede ser objeto de drogadicción, el núcleo comprimido puede comprender opcionalmente medios para limitar o prevenir tal drogadicción.

10 Ejemplos de tales principios activos son sustancias opiáceas tales como morfina o derivados de las mismas, o alternativamente agonistas opiáceos parciales tales como buprenorfina, indicados en el tratamiento de dependencia de opiáceos, cuyos comprimidos pueden usarse inapropiadamente por toxicomanos con el fin de administración intravenosa o nasal.

15 En este caso específico, el núcleo comprimido puede comprender un antagonista de receptores de morfina que no se absorbe por vía sublingual y que se inactiva rápidamente tras la administración oral, por ejemplo naloxona en forma de su clorhidrato, o que se hace que no sea absorbible por vía oral mediante el método de preparación.

20 De esta manera, cuando el comprimido recubierto de la invención se administra directamente por vía sublingual, sólo el principio activo pasa a la circulación general y ejerce su acción, no absorbiéndose, por su parte, el antagonista.

Por otro lado, si el comprimido se solubiliza o se tritura con el fin de administración intravenosa o nasal, el antagonista se une a los receptores de morfina y por tanto impide la acción del principio activo.

25 Para el fin de la presente invención, un antagonista de este tipo no se considera que sea un principio farmacéuticamente activo en tanto que ejerce su efecto sólo cuando el comprimido recubierto de la invención no se administra directamente por vía sublingual o por vía oral.

30 Los excipientes farmacéuticamente aceptables opcionalmente presentes se eligen de aglutinantes, agentes solubles, tensioactivos, promotores de la absorción, agentes bioadhesivos, agentes antiestáticos, modificadores del pH, pares ácido/base que producen una efervescencia, edulcorantes, aromatizantes, colorantes y mezclas de los mismos.

El aglutinante, que está opcionalmente presente en el recubrimiento, se usa en proporciones que pueden oscilar hasta el 95% en masa con respecto a la masa seca del recubrimiento, preferiblemente hasta el 30% en masa con respecto a la masa seca de la capa activa.

35 Su papel es unir el principio activo al núcleo comprimido sin pérdida de material, o "adherir" el polvo o los microcristales del principio activo y los otros excipientes, con el fin de proporcionar una capa homogénea de principio activo, uniformemente distribuida alrededor del núcleo comprimido.

40 El aglutinante puede elegirse de polímeros a base de celulosa, polímeros acrílicos, polivinilpirrolidonas, tales como povidonas y copovidonas, poli(alcoholes vinílicos), ácido algínico, alginato de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosas y derivados de las mismas, goma guar y poletilenglicoles, y mezclas de los mismos.

45 El aglutinante se elige preferiblemente de polímeros que son hidrófilos y/o solubles al pH de la saliva, de modo que permiten una liberación más rápida del principio activo, tales como polivinilpirrolidonas y polímeros a base de celulosa, polímeros acrílicos y polietilenglicoles.

La polivinilpirrolidona puede elegirse de polímeros que tienen una masa molecular de entre 10000 y 50000.

50 El polímero a base de celulosa se elige de derivados hidroxilados, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y acetosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

La hidroxipropilmetilcelulosa preferida se elige de aquellas para las que la viscosidad aparente (disolución acuosa al 2% m/m, a 20°C, método de la USP) es de entre 2,4 y 18 cP, e incluso más preferiblemente de entre 2,4 y 5 cP.

55 El polietilenglicol preferido se elige de aquellos para los que la masa molecular nominal es de 4000 ó 6000 g/mol.

El agente soluble, que puede estar opcionalmente presente en el recubrimiento, se usa en una proporción que puede oscilar hasta el 90% en masa, preferiblemente de entre el 1% y el 60%, e incluso más preferiblemente de entre el 30 y el 60% en masa, calculada con respecto a la masa seca del recubrimiento aplicado alrededor del núcleo comprimido.

60 Este agente soluble se usa en particular para mejorar la solubilización del principio activo acelerando la solubilización del recubrimiento que comprende el principio activo.

65 El agente soluble puede elegirse del grupo de azúcares tales como sacarosa, lactosa o dextrosa, de polioles tales como manitol, sorbitol o lactitol, o si no de sales inorgánicas tales como cloruro de sodio.

El tensioactivo, que está opcionalmente presente en el recubrimiento, puede elegirse de agentes catiónicos, aniónicos, no iónicos o anfóteros, solos o como una mezcla.

El tensioactivo puede elegirse, por ejemplo, de compuestos tales como laurilsulfato de sodio, el monooleato, el monolaurato, el monopalmitato, el monoestearato, el trioleato, el triestearato o cualquier otro éster de sorbitano polioxietilenado, preferiblemente Tween® 20, 40, 60 ó 80, glicéridos de ácidos grasos polioxietilenados, estando estos ácidos grasos saturados o insaturados y estando compuestos por al menos 8 átomos de carbono, poloxámeros, tales como poloxámero 188, copolímeros de bloque de óxido de etileno/óxido de propileno, tales como Pluronic® F68 o F87, lecitina, alcohol estearílico, alcohol cetearílico, colesterol, aceite de ricino polioxietilenado, éteres polioxietilenado de alcohol graso, tales como los productos Brij®, y estearatos polioxietilenados.

El tensioactivo está ventajosamente presente en una proporción que puede oscilar hasta el 20%, preferiblemente de entre el 0,1 y el 20% en masa con respecto a la masa seca total del recubrimiento.

Los promotores de la absorción, que están opcionalmente presentes en el recubrimiento, son compuestos que hacen posible mejorar la absorción del principio activo a través de las paredes de la cavidad bucal hasta el torrente sanguíneo.

Estos compuestos pueden elegirse del grupo que comprende, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, caprato de sodio o quitosanos, y también inhibidores de la P-glicoproteína (P-gp), tales como polisorbato 80, Cremophor® EL (aceite de ricino hidrogenado) o Solutol® HS-15 (PEG-HS o 12-hidroxiestearato de polietilenglicol-660).

Los agentes bioadhesivos pueden elegirse del grupo que comprende, por ejemplo, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, gelatina, goma guar, poli(óxido(s) de etileno) (nombre comercial Poliox®) y dextrano.

El agente antiestático, que está opcionalmente presente en el recubrimiento, puede elegirse del mismo grupo de compuestos que el agente antiestático del núcleo comprimido. Puede ser idéntico a o diferente de este último.

El agente antiestático se usa en una proporción que puede oscilar hasta el 60% en masa, calculada con respecto a la masa seca del recubrimiento aplicado alrededor del núcleo comprimido.

El modificador del pH se elige del grupo que comprende ácido cítrico y citrato de sodio o citrato de potasio, hidróxido de sodio, monoetanolamina, dietanolamina, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio, fosfato de sodio, ácido tartárico, ácido propiónico, ácido láctico, ácido málico y glutamato de monosodio.

El par ácido/base que produce una efervescencia se forma a partir de un agente alcalino y un agente ácido que se eligen de aquellos que son farmacéuticamente aceptables, de manera que, en presencia de agua, permiten la liberación de un gas.

La ventaja de usar una mezcla efervescente en la capa activa formada alrededor del núcleo comprimido es la de facilitar la rápida disolución de la capa activa formada alrededor del núcleo comprimido en contacto con la saliva, y obtener así, a través de la liberación de un gas farmacéuticamente aceptable y la inducción de un micro pH bucal, una rápida solubilización del principio activo en las membranas mucosas bucal o sublingual y un paso sistémico mejorado mientras que al mismo tiempo se mejoran las propiedades organolépticas de modo que se reduce la sensación del principio activo en la cavidad bucal, o se induce un sabor agradable ligeramente ácido.

El agente ácido es un compuesto donador de protones que puede reaccionar con un agente alcalino de modo que forma un gas que provoca la efervescencia del líquido en el que se libera este gas.

El agente ácido puede consistir en cualquier ácido orgánico o inorgánico, en forma de un ácido libre, un anhídrido de ácido o una sal de ácido.

Este ácido se elige del grupo que comprende en particular ácido tartárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido adípico, ácido succínico, ácido láctico, ácido glicólico, alfa-hidroxiácidos, ácido ascórbico y aminoácidos, y también las sales y los derivados de estos ácidos.

El agente alcalino consiste en un compuesto que puede generar un gas mediante la reacción con un compuesto donador de protones. El gas formado es dióxido de carbono, oxígeno o cualquier otro tipo de gas biocompatible.

El agente alcalino se elige del grupo que comprende carbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de amonio, carbonato de L-lisina, carbonato de arginina, carbonato sódico de glicina, carbonatos sódicos de aminoácidos, perborato de sodio anhidro, perborato efervescente, perborato de sodio monohidratado, percarbonato de sodio, dicloroisocianurato de sodio, hipoclorito de sodio, hipoclorito de calcio y mezclas de los mismos.

En el contexto de la presente invención, el término "carbonato" pretende significar, sin distinción, carbonatos, sesquicarbonatos e hidrogenocarbonatos.

Las cantidades respectivas de agente ácido y de agente alcalino se ajustan de manera que la reacción entre el agente alcalino y los protones liberados por el ácido permita la generación de una cantidad suficiente de gas para obtener una efervescencia satisfactoria.

5 Cuando es necesario ajustar el pH o producir una efervescencia durante un periodo más largo, por ejemplo de modo que se permita la absorción de una dosis superior de principio activo, puede incluirse una fracción del modificador del pH o del par efervescente en el propio núcleo comprimido.

10 Pueden seleccionarse edulcorantes adecuados del grupo que comprende en particular aspartamo, acesulfamo potásico, sacarinato de sodio, neohesperidina dihidrochalcona, sucralosa, glicirrizinato de monoamonio y mezclas de los mismos.

15 Aromatizantes y colorantes adecuados son los comúnmente usados en farmacia para la preparación de comprimidos.

Los edulcorantes y los aromatizantes del recubrimiento pueden elegirse del mismo grupo que los usados en el núcleo comprimido, aunque es posible que no sean el mismo compuesto.

20 La incorporación del/los edulcorante(s) y/o aromatizantes en el recubrimiento del comprimido sublingual según la invención es particularmente ventajosa con el fin de enmascarar el amargor de determinado principio activo, tal como fentanilo.

Los colorantes son los normalmente usados en farmacia.

25 El colorante se usa en una proporción que puede oscilar hasta el 1% en masa, calculada con respecto a la masa seca de la capa aplicada alrededor del núcleo comprimido.

30 Según una realización específica, el comprimido recubierto sublingual según la invención comprende otra capa de recubrimiento que comprende un compuesto de modificación del pH, denominándose dicha capa de modificación del pH.

La capa de modificación del pH permite la provisión de un pH ácido o alcalino local cuando se coloca el comprimido en la cavidad bucal que potencia la absorción del principio activo por la mucosa.

35 La elección del compuesto de modificación del pH depende de la naturaleza del principio activo usado. En el caso de que se potencie la absorción del principio activo por la mucosa bucal en condiciones alcalinas, se usará un compuesto alcalino como compuesto de modificación de pH. En el caso de que se potencie la absorción del principio activo por la mucosa bucal en condiciones ácidas, se usará un compuesto ácido como compuesto de modificación del pH.

40 Pueden seleccionarse compuestos alcalinos para su uso en la capa de modificación del pH del grupo que comprende tris, tartrato, acetato, fosfato y preferiblemente fosfato de disodio anhidro y mezclas de los mismos.

45 La capa de modificación del pH puede comprender opcionalmente excipientes idénticos a los presentes en la capa de principio activo.

Dicha capa puede estar presente por encima o por debajo de la capa de principio activo.

50 Según otra realización, el compuesto de modificación del pH puede estar presente dentro de la capa que contiene principio activo.

55 Según una realización de la invención, es posible usar la coloración del recubrimiento y/o la capa de modificación del pH opcional como código para indicar el tipo y la dosificación de principio activo. De hecho, cualquiera que sea la dosificación, el tamaño de los comprimidos puede ser el mismo. Con el fin de diferenciar entre dosificaciones diferentes, puede asociarse un color específico a una dosificación específica.

Una ventaja del comprimido según la invención es la rápida disolución del recubrimiento, y por tanto la rápida liberación del principio activo, antes de la disgregación del núcleo.

60 Ventajosamente, además de la rápida disolución tal como se definió anteriormente, el comprimido recubierto de la invención tiene un tiempo de disgregación de menos de 15 min., preferiblemente de 5 a 15 min.

65 El tiempo de disgregación se mide *in vivo* colocando el comprimido recubierto en la cavidad sublingual y midiendo, usando un cronómetro, el tiempo que transcurre entre el comienzo de la medición y el momento en el que el comprimido recubierto se ha disgregado completamente bajo la acción de la saliva y sin masticar, de modo que se

forma sólo una pasta viscosa, sin que el paciente tenga que hacer uso, durante todo este tiempo, de sus mandíbulas.

5 En una realización particularmente ventajosa del comprimido sublingual según la invención, el comprimido consiste en un núcleo comprimido que carece de principio farmacéuticamente activo y que comprende uno o más agentes de dilución, y un recubrimiento que comprende al menos fentanilo como principio activo.

10 En la presente invención, "fentanilo" como principio activo pretende significar fentanilo y derivados del mismo, en forma de base así como en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, en cualquier forma polimórfica, en forma racémica o enantiomérica.

Los derivados de fentanilo comprenden alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo.

15 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" pretende significar los derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto de base farmacéuticamente activa se convierte en su sal con una base o ácido, comprendiendo ejemplos de sales farmacéuticamente activas en particular sales de ácidos orgánicas e inorgánicas de residuos básicos, tales como aminas, derivados de metales alcalinos o sales orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos, y similares.

20 Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de fentanilo comprenden citrato de fentanilo y clorhidrato de fentanilo. Ejemplos de derivados de fentanilo y sus sales farmacéuticamente aceptables comprenden alfentanilo, clorhidrato de alfentanilo, sufentanilo, citrato de sufentanilo, remifentanilo, clorhidrato de remifentanilo.

25 Los comprimidos según la invención que contienen base de fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma contienen habitualmente desde 0,2 hasta 1,6 mg de base de fentanilo, por ejemplo 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1,0, 1,2 ó 1,6 mg. En una realización preferida, el comprimido contiene 0,4 mg de base de fentanilo.

30 En el caso de fentanilo como principio activo, la capa de recubrimiento de modificación del pH opcional es una capa de recubrimiento alcalina que comprende un compuesto alcalino.

Dicha capa alcalina permite la provisión de un pH alcalino local cuando se coloca el comprimido en la cavidad bucal que potencia la absorción de fentanilo por la mucosa.

35 La capa de recubrimiento alcalina puede comprender opcionalmente excipientes idénticos a los presentes en la capa de fentanilo.

La capa de recubrimiento alcalina puede estar presente por encima o por debajo de la capa de fentanilo.

40 Según otra realización, el compuesto alcalino puede estar presente dentro de la capa de fentanilo.

El compuesto alcalino se selecciona ventajosamente del grupo que comprende tris, tartrato, acetato, fosfato y preferiblemente fosfato de sodio anhidro y mezclas de los mismos.

45 Ventajosamente, los comprimidos de fentanilo según la invención comprenden un edulcorante y/o aromatizante con el fin de enmascarar el amargor del fentanilo.

50 Pueden seleccionarse edulcorantes adecuados del grupo que comprende en particular aspartamo, acesulfamo potásico, sacarinato de sodio, neohesperidina dihidrochalcona, sucralosa, glicirrizinato de monoamonio y mezclas de los mismos.

Aromatizantes y colorantes adecuados son los comúnmente usados en farmacia para la preparación de comprimidos.

55 Los edulcorantes y los aromatizantes del recubrimiento pueden elegirse del mismo grupo que los usados en el núcleo comprimido, aunque es posible que no sean el mismo compuesto.

Según una realización de la invención, es posible usar la coloración del recubrimiento y/o la capa alcalina opcional como código para indicar la dosificación de fentanilo. De hecho, cualquiera que sea la dosificación, el tamaño de los comprimidos puede ser el mismo. Con el fin de diferenciar entre diferentes dosificaciones, puede asociarse un color específico a una dosificación específica.

60 Una ventaja de los comprimidos de fentanilo según la invención es la rápida disolución del recubrimiento, y por tanto la rápida liberación de fentanilo, antes de la disgregación del núcleo.

Ventajosamente, además de la rápida disolución tal como se definió anteriormente, el comprimido recubierto de la invención tiene un tiempo de disgregación de menos de 15 min., preferiblemente de 5 a 15 min.

65 El tiempo de disgregación se mide *in vivo* colocando el comprimido recubierto en la cavidad sublingual y midiendo, usando un cronómetro, el tiempo que transcurre entre el comienzo de la medición y el momento en el que el

comprimido recubierto se ha disgregado completamente bajo la acción de la saliva y sin masticar, de modo que se forma sólo una pasta viscosa, sin que el paciente tenga que hacer uso, durante todo este tiempo, de sus mandíbulas.

- 5 Los comprimidos de fentanilo según la invención son útiles en el tratamiento del dolor intercurrente, en particular dolor por cáncer intercurrente, mediante la administración sublingual en pacientes que son tolerantes a la terapia con opioides. El dolor intercurrente significa una exacerbación transitoria del dolor de intensidad moderada a grave que se produce en un trasfondo de dolor por lo demás controlado. Los pacientes considerados tolerantes a opioides son los que toman al menos 60 mg de morfina/día, al menos 25 µg de fentanilo transdérmico/hora, al menos 30 mg de oxicodona al día, al menos 8 mg de hidromorfona oral al día o una dosis equianalgésica de otro opioide durante una semana o más.

10 La composición farmacéutica sólida de la invención puede prepararse por medio de un método que comprende al menos las siguientes etapas:

- 15
1. comprimir un agente de dilución o una mezcla de excipientes que comprende al menos un agente de dilución;
 2. pulverizar una disolución o una suspensión que comprende un principio activo y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, sobre el núcleo comprimido formado en la etapa anterior; y
 - 20 3. pulverizar opcionalmente una disolución o suspensión que comprende un compuesto de modificación del pH y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, llevándose a cabo la etapa 3 antes, después o simultáneamente con la etapa 2.

25 Puede llevarse a cabo la compresión del excipiente o la mezcla de excipientes de modo que se obtenga el núcleo comprimido en una prensa de comprimidos giratoria o alternante.

La etapa de compresión puede ir precedida opcionalmente por una etapa que consiste en mezclar los excipientes destinados a comprimirse, en particular de manera que se permita la adición de un lubricante.

30 Cuando el núcleo comprimido está formado exclusivamente por microgránulos neutros esféricos, la compresión se lleva a cabo directamente sin ninguna etapa de mezclado anterior distinta de la adición de un lubricante.

Si es necesario, el lubricante puede pulverizarse en la fase externa sobre la pared de las boquillas y de los punzones de la prensa de comprimidos de manera que se facilite la expulsión del comprimido formado.

35 Las tensiones ejercidas durante la etapa de compresión pueden oscilar entre 5 kN y 50 kN, y se ajustan de modo que se obtenga un comprimido cuya dureza está preferiblemente entre 10 y 180 N, más preferiblemente entre 15 y 100 N, medida según el método de la Farmacopea Europea (2.9.8).

40 Preferiblemente, la dureza del comprimido se ajusta de modo que se obtenga una friabilidad, medida según el método de la Farmacopea Europea, de menos del 1%.

45 Los comprimidos recubiertos pueden tener un diámetro de entre 2 y 14 mm y una forma redonda, oval, alargada u otra, pueden tener una superficie plana, convexa u otra, y pueden tener opcionalmente un grabado.

Preferiblemente, los comprimidos recubiertos tienen una forma biconvexa redonda, que es una forma ventajosa tanto para el procedimiento de recubrimiento como para el contacto del comprimido recubierto con la saliva cuando se coloca dicho comprimido en la cavidad bucal.

50 Tal como se explicó anteriormente, el tamaño de los núcleos comprimidos pueden ajustarse fácilmente de manera que se obtenga el mejor compromiso según los diversos criterios, concretamente la dosificación unitaria del principio activo, la solubilidad del principio activo, la razón de la dosificación más baja con respecto a la dosificación más alta y el tamaño final del comprimido.

55 Por tanto, es posible modular el espesor de la capa de recubrimiento de manera que esta última se solubilizará tan rápidamente como sea posible de modo que permita un paso sistémico que es inmediato y uniforme entre las diversas dosificaciones unitarias y no se vea influido por la velocidad de disgregación del propio comprimido.

60 Sin embargo, aunque el tiempo de disgregación del comprimido no influye en la velocidad de liberación del principio activo, es preferible, para la comodidad del paciente, que el tiempo de disgregación sea inferior a 15 minutos, preferiblemente inferior a 10 minutos, e incluso más preferiblemente inferior a 5 minutos.

Sin embargo, con el fin de impedir que el comprimido se disgregue al mismo tiempo que la capa de recubrimiento, es preferible que el tiempo de disgregación sea superior a 1 minuto, preferiblemente superior a 2 minutos.

65 El tiempo de disgregación se mide *in vivo* colocando el comprimido recubierto en la cavidad sublingual y midiendo, usando un cronómetro, el tiempo que transcurre entre el comienzo de la medición y el momento en el que el

comprimido recubierto se ha disgregado completamente bajo la acción de saliva y sin masticar, de modo que se forma sólo una pasta viscosa, sin que el paciente tenga que hacer uso, durante todo este tiempo, de sus mandíbulas.

- 5 La pulverización de la capa que forma el recubrimiento se lleva a cabo en una cubeta de recubrimiento con azúcar, un tambor perforado o en un lecho fluidizado.

10 La elección del equipo hace posible controlar la aplicación del recubrimiento de los núcleos comprimidos y evitar cualquier fenómeno de pegado, relacionado con la naturaleza del principio activo y de los excipientes de la composición de recubrimiento, y con los diversos parámetros del método (temperatura, presión de aire, por ejemplo, velocidad de flujo de la disolución).

15 La capa que comprende el principio activo que forma el recubrimiento se distribuye uniformemente sobre la superficie del núcleo comprimido.

La composición de la capa de recubrimiento se ajusta de manera que esta última se solubiliza completamente cuando el comprimido se disgrega.

20 En particular, para sustancias insolubles en agua, es posible formar una capa de recubrimiento en la que el principio activo está en forma de una dispersión sólida, obtenida mediante coprecipitación del principio activo con un polímero hidrófilo.

25 En una realización preferida, la pulverización del recubrimiento sobre los núcleos comprimidos se lleva a cabo en un tambor perforado, en particular en un tambor perforado que tiene secciones con perfiles triangulares, paralelos entre sí y que definen las aberturas entre ellos, tal como el descrito en la solicitud de patente EP 1044064.

La cubeta de recubrimiento con azúcar o el tambor perforado hace posible mantener la integridad de los núcleos comprimidos durante la pulverización reduciendo los impactos entre los núcleos comprimidos, en comparación con el lecho de aire fluidizado.

30 La composición de recubrimiento se pulveriza en forma de una disolución, una suspensión o una dispersión coloidal en un disolvente orgánico o acuoso, o mezclas de los mismos, y entonces se seca.

35 El disolvente orgánico puede elegirse de etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, isopropiléter, acetona, metiletilcetona, cloruro de metileno o una mezcla de estos disolventes.

El agua purificada es el disolvente preferiblemente usado si el recubrimiento carece de agentes efervescentes; por otro lado, se ha usado un disolvente orgánico cuando la composición pulverizada contiene un par ácido/base efervescente.

40 La pulverización de la capa opcional que contiene un compuesto de modificación del pH se lleva a cabo habitualmente en una cubeta de recubrimiento con azúcar, un tambor perforado o en un lecho fluidizado. Dicha etapa puede llevarse a cabo directamente sobre los núcleos comprimidos, o simultáneamente con la etapa de pulverización del recubrimiento que contiene el principio activo, o sobre la capa de recubrimiento que contiene el principio activo.

45 Se prefiere llevar a cabo dicha etapa como un sobrerrecubrimiento, es decir sobre la capa de recubrimiento que contiene el principio activo.

50 La elección del equipo hace posible controlar la aplicación del recubrimiento de modificación del pH de los núcleos comprimidos y prevenir cualquier fenómeno de pegado, relacionado con la naturaleza del principio activo y de los excipientes de la composición de recubrimiento de modificación del pH, y con los diversos parámetros del método (temperatura, presión de aire, por ejemplo, velocidad de flujo de la disolución).

55 El compuesto de modificación del pH se distribuye uniformemente sobre la superficie del núcleo comprimido o sobre la capa de recubrimiento que contiene el principio activo.

60 El carácter alcalino o ácido del compuesto de modificación del pH se determina según el valor de pH obtenido según la determinación potenciométrica habitual, por ejemplo descrita en la Farmacopea Europea 5.0, 2.2.3. De este modo, se realiza la medición del pH sobre una disolución acuosa del compuesto de modificación del pH, en la que el volumen de disolución se elige como sustancialmente equivalente al volumen de saliva en la cavidad bucal (≈ 5 ml).

65 La composición de la capa de recubrimiento de modificación del pH, incluyendo la cantidad del agente de modificación del pH en dicha capa, se ajusta de manera que esta última se solubiliza completamente cuando el comprimido entra en contacto con la saliva con el fin de proporcionar un pH alcalino ($\text{pH} \geq 7$) o pH ácido ($\text{pH} < 7$) local alrededor de la zona bucal en la que se coloca el comprimido.

El mismo dispositivo que el usado para aplicar el recubrimiento que contiene principio activo puede usarse para aplicar en el exterior el recubrimiento de modificación del pH.

- 5 La composición de recubrimiento de modificación del pH se aplica pulverizando una disolución, una suspensión o una dispersión coloidal en un disolvente orgánico o acuoso, o mezclas de los mismos, que contiene el compuesto de modificación del pH y entonces se seca.

- 10 El disolvente orgánico puede elegirse de etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, isopropiléter, acetona, metiletilcetona, cloruro de metileno o una mezcla de estos disolventes.

El agua purificada es el disolvente preferido si el recubrimiento carece de agentes efervescentes; por otro lado, debe usarse un disolvente orgánico cuando la composición pulverizada contiene un par ácido/base efervescente.

- 15 El método de la invención también es ventajoso en cuanto a seguridad ya que evita la manipulación de principios activos en forma de mezclas pulverulentas, como es el caso en las etapas de compresión y/o granulación, y permite que el producto esté contenido mediante el uso del principio activo en forma de una suspensión o disolución pulverizada.

- 20 Especialmente en el caso de principios activos altamente tóxicos, se apreciará que el método de la invención evita la manipulación de estas sustancias en forma de mezclas pulverulentas, como es el caso en las etapas de compresión y/o granulación tradicionales, y permite que el principio activo altamente tóxico esté contenido mediante el uso del principio activo en forma de una suspensión o disolución pulverizada.

- 25 En una realización particularmente ventajosa, el método para preparar un comprimido sublingual recubierto según la invención comprende al menos las siguientes etapas:

1. comprimir un agente de dilución o una mezcla de excipientes que comprende al menos un agente de dilución;
 - 30 2. pulverizar una disolución o una suspensión que comprende fentanilo como principio activo y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, sobre el núcleo comprimido formado en la etapa anterior; y
 3. pulverizar opcionalmente una disolución o suspensión que comprende un compuesto alcalino como compuesto de modificación del pH y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,
 - 35 llevándose a cabo la etapa 3 antes, después o simultáneamente con la etapa 2,
- en el que el término "fentanilo" se entiende tal como se definió anteriormente.

- 40 Las condiciones y detalles de las etapas 1 y 2 de esta realización son tal como se describieron anteriormente con respecto al método general para preparar comprimidos recubiertos sublinguales según la invención.

- La pulverización de la capa que contiene una sustancia alcalina se lleva a cabo habitualmente en una cubeta de recubrimiento con azúcar, un tambor perforado o en un lecho fluidizado.

- 45 Dicha etapa puede llevarse a cabo directamente sobre los núcleos comprimidos, o simultáneamente con la etapa de pulverización del recubrimiento que contiene fentanilo, o sobre la capa de recubrimiento que contiene fentanilo.

Se prefiere llevar a cabo dicha etapa como un sobrerrecubrimiento, es decir sobre la capa de recubrimiento que contiene fentanilo.

- 50 La elección del equipo hace posible controlar la aplicación del recubrimiento alcalino de los núcleos comprimidos y prevenir cualquier fenómeno de pegado, relacionado con la naturaleza del principio activo y de los excipientes de la composición de recubrimiento alcalina, y con los diversos parámetros del método (temperatura, presión de aire, por ejemplo, velocidad de flujo de la disolución).

- 55 La composición alcalina se distribuye uniformemente sobre la superficie del núcleo comprimido o sobre la capa de recubrimiento que contiene fentanilo.

- La composición de la capa de recubrimiento alcalina se ajusta de manera que esta última se solubiliza completamente cuando el comprimido entra en contacto con la saliva con el fin de proporcionar un pH alcalino local alrededor de la zona bucal en la que se coloca el comprimido.

- 60 El mismo dispositivo que el usado para llevar el recubrimiento de fentanilo puede usarse para llevar a cabo el recubrimiento alcalino.

- 65 La composición de recubrimiento alcalina se pulveriza en forma de una disolución, una suspensión o una dispersión coloidal en un disolvente orgánico o acuoso, o mezclas de los mismos, y entonces se seca.

El disolvente orgánico puede elegirse de etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, isopropiléter, acetona, metiletilcetona, cloruro de metileno o una mezcla de estos disolventes.

El agua purificada es el disolvente preferiblemente usado si el recubrimiento carece de agentes efervescentes; por otro lado, ha de usarse un disolvente orgánico cuando la composición pulverizada contenía un par ácido/base efervescente.

Una importante ventaja de la realización particularmente ventajosa anterior del método de la invención es que es muy segura ya que evita la manipulación de fentanilo en forma de mezclas pulverulentas, como es el caso en las etapas de compresión y/o granulación, y permite que el fentanilo está contenido mediante el uso del principio activo en forma de una suspensión o disolución pulverizada.

La presente invención también se refiere a un método de tratamiento del dolor que comprende introducir en la cavidad bucal de un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un comprimido recubierto sublingual de la invención en el que el principio activo se selecciona del grupo que comprende analgésicos opioides adecuados para la administración sublingual, tales como buprenorfina, nor-buprenorfina, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo, metadona, levorfanol, morfina, hidromorfona, oximorfona, codeína, oxicodona, hidrocodona y sus sales farmacéuticamente aceptables.

El fentanilo y sus derivados en cualquier forma polimórfica, en forma racémica o enantiomérica, en forma de base o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable son principios activos preferidos para su uso en el método de tratamiento del dolor según la invención. Principios activos particularmente preferidos son fentanilo, citrato de fentanilo, alfentanilo, clorhidrato de alfentanilo, sufentanilo, citrato de sufentanilo, remifentanilo, clorhidrato de remifentanilo.

Los principios activos pueden usarse en cualquier forma polimórfica, en forma racémica o enantiomérica.

El método de tratamiento del dolor según la presente invención es particularmente útil para tratar el dolor intercurrente, en particular el dolor por cáncer intercurrente. Es particularmente adecuado para tratar pacientes que ya están recibiendo y que son tolerantes a la terapia con opioides para su dolor persistente subyacente.

Los pacientes considerados tolerantes a opioides son aquellos que toman al menos 60 mg de morfina/día, al menos 25 de μ g fentanilo transdérmico/hora, al menos 30 mg de oxicodona al día, al menos 8 mg de hidromorfona oral al día o una dosis equianalgésica de otro opioide durante una semana o más.

En una realización particularmente ventajosa, el método de tratamiento del dolor según la presente invención comprende introducir en la cavidad bucal de un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un comprimido recubierto sublingual que consiste en un núcleo comprimido que carece de principio farmacéuticamente activo y que comprende uno o más agentes de dilución, y un recubrimiento que comprende al menos fentanilo como principio activo, en el que el término "fentanilo" debe entenderse tal como se definió anteriormente.

Esta realización es particularmente útil en la gestión del dolor por cáncer intercurrente, más particularmente para pacientes con tumores malignos que ya están recibiendo y que son tolerantes a la terapia con opioides para su dolor por cáncer persistente subyacente.

La invención también se refiere al uso de un analgésico opioide adecuado para la administración sublingual, tal como buprenorfina, nor-buprenorfina, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo, metadona, levorfanol, morfina, hidromorfona, oximorfona, codeína, oxicodona, hidrocodona y sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un comprimido recubierto sublingual según la invención.

El fentanilo y sus derivados en cualquier forma polimórfica, en forma racémica o enantiomérica, en forma de base o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable son principios activos preferidos. Principios activos particularmente preferidos son fentanilo, citrato de fentanilo, alfentanilo, clorhidrato de alfentanilo, sufentanilo, citrato de sufentanilo, remifentanilo, clorhidrato de remifentanilo.

Los comprimidos recubiertos sublinguales así obtenidos son particularmente útiles para tratar el dolor intercurrente, en particular el dolor por cáncer intercurrente. Es particularmente adecuado para tratar pacientes que ya están recibiendo y que son tolerantes a la terapia con opioides para su dolor persistente subyacente.

Descripción detallada de la invención

La invención se entenderá más claramente a partir del siguiente ejemplo, sin que este último no limite de ningún modo el alcance de dicha invención.

EJEMPLOS

En los siguientes ejemplos, se usan los productos mencionados a continuación:

Manitol granulado disponible con el nombre comercial Parteck M300
 Celulosa microcristalina disponible con el nombre comercial Avicel® PH200
 Fosfato de calcio dibásico dihidratado disponible con el nombre Emcompress
 Se expresan los porcentajes facilitados en peso.

EJEMPLO 1

1 - Preparación de los núcleos comprimidos:

Fórmula de la mezcla de excipientes

- Parteck M300 (manitol granulado): 49,75%
- Avicel® PH200 (celulosa microcristalina): 49,75%
- Estearato de magnesio: 0,50%

Se mezclan los excipientes y se comprimen en una prensa de comprimidos giratoria.

Los núcleos comprimidos tienen las siguientes características:

- forma y tamaño: comprimidos achaflanados planos, redondos
6 mm de diámetro.
- 70 mg de masa,
- dureza: 150 N, tal como se mide según el método de la Farmacopea Europea 5ª Ed. (2.9.8)

2 - Recubrimiento de los núcleos comprimidos

Fórmula de la disolución de recubrimiento

- citrato de fentanilo: 6,3 g
- Opadry blanco 85F28751 (que contiene aproximadamente el 60% de HPMC calculado con respecto a la masa seca): 10,6 g
- agua: 300 g

Se pulveriza la disolución de recubrimiento, en un tambor perforado, sobre 700 g de núcleos comprimidos, correspondiendo esta masa a aproximadamente 10000 comprimidos.

Los comprimidos recubiertos obtenidos tienen una dosificación unitaria de 0,63 mg de citrato de fentanilo, es decir, 0,4 mg de base de fentanilo.

EJEMPLO 2

1 - Preparación de los núcleos comprimidos:

Se usan los excipientes, en las cantidades indicadas en la tabla 1, para preparar los núcleos comprimidos.

Tabla 1

Material	Fórmula del lote (g)	Fórmula unitaria (mg/comprimido)
Emcompress	1200,0	56,0
Avicel PH200	292,5	13,7
Estearato de magnesio	7,5	0,3
Total	1500,0	70,0

Se preparó una premezcla de Emcompress y Avicel mediante mezclado en una mezcladora de cubo durante 10 min. a 40 rpm. Se lubricó dicha premezcla mediante mezclado con estearato de magnesio en una mezcladora cúbica durante 1 min. a 40 rpm.

Se realiza la compresión usando una máquina de preparación de comprimidos PR12 equipada con punzones de 5,5 mm de diámetro.

Los núcleos comprimidos tienen una forma biconvexa redonda.

Se facilitan las características de los núcleos comprimidos en la tabla 2.

Tabla 2

dureza promedio (N)	41,8 N
espesor (mm)	1,55 mm
Fuerza de la preparación de comprimidos promedio (kg)	2000 kg

1.1. Pulverización de fentanilo y luego de agente alcalino sobre los núcleos comprimidos

Se facilita la fórmula del recubrimiento de comprimidos en la tabla 3.

Se pulveriza la suspensión en agua de citrato de fentanilo y Opadry II amarillo sobre los núcleos comprimidos obtenidos en la etapa anterior en una cubeta perforada Trislot. En una segunda etapa, se pulveriza fosfato de sodio junto con PEG6000 sobre los comprimidos de fentanilo recubiertos recién obtenidos usando el mismo equipo que para la aplicación de citrato de fentanilo y Opadry en la etapa anterior.

Tabla 3

Material	Fórmula del lote(g)	Fórmula en %
Núcleos comprimidos	1003,00	94,41
Citrato de fentanilo	9,00	0,85
Opadry II Amarillo	21,56	2,03
Fosfato de disodio anhidro	14,37	1,35
PEG 6000	14,40	1,36
Agua purificada	718,00	-
Peso seco total	1062,33	100,0

Los comprimidos obtenidos presentaron las características que se facilitan en la tabla 4 y tabla 5.

Tabla 4

Color	Beis intenso
Forma	Biconvexa redonda
Diámetro	5,6 mm
Espesor	1,8 mm
Peso seco teórico	1062,3 g
Contenido en fentanilo teórico	0,40 mg/g
Rendimiento en peso	100,1%

Tabla 5

Determinación	Métodos	Especificaciones	Resultados
Contenido en fentanilo (expresado como base)	HPLC	0,40 mg/comprimido $\pm$ 10% (0,36 - 0,44 mg/comprimido)	0,38 mg/comprimido

EJEMPLO 3:

Se realizó un estudio de biodisponibilidad comparativo de dosis única cruzado de comprimidos preparados según el ejemplo 2 frente a Actiq® 0,4 mg en voluntarios masculinos sanos en condiciones de ayuno.

El objetivo de este estudio piloto era evaluar la biodisponibilidad con relación a una dosis única de ambas formulaciones en voluntarios masculinos sanos en condiciones de ayuno.

Se administraron comprimidos preparados según el ejemplo 2 y el producto de referencia cada uno a 10 pacientes y se midieron la $C_{m\acute{a}x.}$, $T_{m\acute{a}x.}$ y AUC.

El producto de referencia es una formulación de citrato de fentanilo (matriz de fármaco sólida sobre un palillo) diseñado para facilitar la absorción transmucosa y comercializado en todo el mundo con el nombre comercial Actiq®.

Tanto la invención como el producto de referencia contienen citrato de fentanilo en una cantidad equivalente a 0,4 mg de base de fentanilo.

Puntos de extracción de sangre: antes de la dosificación y a los siguientes tiempos después en cada periodo: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 75, 90 minutos y a las 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 horas tras la dosis.

Se calcularon los parámetros farmacocinéticos AUC 0-t, AUC_{∞} , $C_{m\acute{a}x.}$, $t_{m\acute{a}x.}$ para el fentanilo en plasma.

Se facilitan medias geométricas en la tabla 6:

Tabla 6

Parámetro (% de VC)	Invención (n=10)	Actiq® 0,4 mg (n=10)
AUC 0-t (pg·h/ml)	4587,52 (24,6%)	3059,25 (33,1%)
AUC_{∞} (pg·h/ml)	5204,72 (30,2%)	3473,98 (37,0%)
$C_{m\acute{a}x.}$ (pg/ml)	678,895 (28,1%)	406,614 (27,1%)
$t_{m\acute{a}x.*}$ (h)	1,5 [0,4 - 3,00]	2,0 [1,0 - 3,0]
*mediana [intervalo]		

Se calculan las razones medias de la invención frente a Actiq® en la tabla 7 a continuación.

Parámetro	Invención frente a Astiq®
AUC 0-t	146,4%
AUC_{∞}	146,2%
$C_{m\acute{a}x.}$	160,4%
$t_{m\acute{a}x.}$ (h)*	- 0,75
* Diferencia de medianas (prueba-referencia).	

También se presentan los resultados en la figura 1.

La formulación de fentanilo según la invención presenta propiedades farmacocinéticas mejoradas con una $t_{m\acute{a}x.}$ más temprana y potencia altamente la biodisponibilidad en comparación con el producto de referencia (Actiq®).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Comprimido recubierto sublingual caracterizado porque consiste en
- un núcleo comprimido que carece de principio farmacéuticamente activo y que comprende uno o más agentes de dilución, y
- un recubrimiento que comprende al menos un analgésico opioide adecuado para la administración sublingual.
- 10 2. Comprimido recubierto sublingual según la reivindicación 1, caracterizado porque el analgésico opioide se selecciona del grupo que comprende buprenorfina, nor-buprenorfina, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo, metadona, levorfanol, morfina, hidromorfona, oximorfona, codeína, oxicodona, hidrocodona y sus sales farmacéuticamente aceptables, en cualquier forma polimórfica, en forma racémica o enantiomérica.
- 15 3. Comprimido recubierto sublingual según la reivindicación 2, caracterizado porque el analgésico opioide se selecciona de base de fentanilo, citrato de fentanilo, clorhidrato de alfentanilo, citrato de sufentanilo, clorhidrato de remifentanilo.
- 20 4. Comprimido recubierto sublingual según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el núcleo comprimido también comprende uno o más excipientes elegidos de aglutinantes, agentes de hinchamiento, agentes disgregantes, lubricantes, agentes antiestáticos y adyuvantes, y mezclas de los mismos.
- 25 5. Comprimido recubierto sublingual según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el agente de dilución consiste en microgránulos neutros.
- 30 6. Comprimido recubierto sublingual según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el agente de dilución se elige de sacarosa, lactosa, fructosa, dextrosa, manitol, sorbitol, lactitol, eritritol, xilitol, fosfato de dicalcio, fosfato de tricalcio o una celulosa microcristalina, solos o como una mezcla.
- 35 7. Comprimido recubierto sublingual según la reivindicación 1 a 5, caracterizado porque el núcleo comprimido consiste en microgránulos neutros y en un lubricante.
8. Comprimido sublingual recubierto según la reivindicación 1 a 5, caracterizado porque el núcleo comprimido consiste en manitol, en celulosa microcristalina y en un lubricante.
- 40 9. Comprimido recubierto sublingual según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el recubrimiento comprende uno o más excipientes.
- 45 10. Comprimido recubierto sublingual según la reivindicación 9, caracterizado porque el/los excipiente(s) se elige(n) de aglutinantes, agentes solubles, tensioactivos, promotores de la absorción, agentes antiestáticos, modificadores del pH, pares ácido/base que producen una efervescencia, edulcorantes, aromatizantes y tintes, y mezclas de los mismos.
- 50 11. Comprimido recubierto sublingual según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 10, caracterizado porque el núcleo comprimido comprende un antagonista de receptores de morfina que no se absorbe por vía sublingual y que se inactiva rápidamente tras la administración oral o que se hace que no sea absorbible por vía oral mediante el método de preparación.
- 55 12. Comprimido recubierto sublingual según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque comprende además un recubrimiento que contiene un compuesto de modificación del pH.
13. Comprimido recubierto sublingual según la reivindicación 12, caracterizado porque el analgésico opioide es fentanilo y el compuesto de modificación del pH es un compuesto alcalino, tal como tris, tartrato, acetato, fosfato y preferiblemente fosfato de sodio anhidro y mezclas de los mismos.
- 60 14. Comprimido recubierto sublingual según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque el recubrimiento se disuelve antes de la disgregación del núcleo.
- 65 15. Comprimido recubierto sublingual según la reivindicación 14, caracterizado porque el comprimido un tiempo de disgregación de menos de 15 min., preferiblemente de 5 a 15 min.
16. Método para preparar un comprimido recubierto sublingual según las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:
1. comprimir un agente de dilución o una mezcla de excipientes que comprende al menos un agente de dilución,

2. pulverizar una disolución o una suspensión que comprende un principio activo sobre el núcleo comprimido formado en la etapa anterior.
- 5 17. Método según la reivindicación 16, caracterizado porque la disolución o suspensión de la etapa 2 comprende fentanilo como principio activo.
- 10 18. Método según la reivindicación 16 ó 17, caracterizado porque comprende una etapa de pulverizar una disolución o suspensión que comprende un compuesto de modificación del pH y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, llevándose a cabo dicha etapa antes, después o simultáneamente con la etapa 2, con la condición de que el compuesto de modificación del pH sea un compuesto alcalino, cuando el principio activo es fentanilo.
- 15 19. Método según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, caracterizado porque la disolución o la suspensión en la etapa 2 comprende al menos un excipiente.
- 20 20. Método según la reivindicación 18 ó 19, caracterizado porque la disolución o la suspensión en la etapa 3 comprende al menos un excipiente.
21. Método según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, caracterizado porque la disolución o la suspensión en la etapa 2 es una suspensión o disolución acuosa.
- 25 22. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un analgésico opioide, para la fabricación de un comprimido recubierto sublingual según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para una administración a la cavidad oral de un paciente para tratar el dolor.
23. Uso según la reivindicación 22, en el que el dolor es dolor intercurrente.
24. Uso según la reivindicación 23, en el que el dolor intercurrente es dolor por cáncer intercurrente.
- 30 25. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, en el que el paciente ya está siguiendo una terapia opioide.
- 35 26. Comprimido recubierto sublingual según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en un método de tratamiento.
27. Comprimido recubierto sublingual según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en un método para tratar el dolor.

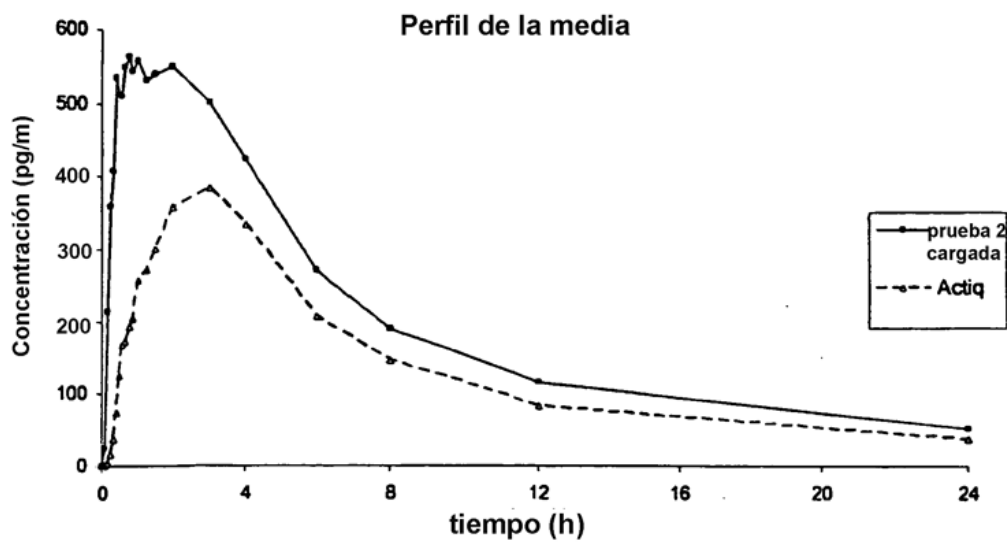


Figura 1