

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 478**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/46 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09008228 .0**

96 Fecha de presentación: **22.03.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **2095813**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2009**

54 Título: **Comprimido para administración bucal, sublingual o gingival que comprende un aditivo efervescente**

30 Prioridad:
26.03.1999 US 277424
08.06.1999 US 327814

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.06.2012

73 Titular/es:
CIMA LABS INC.
10000 VALLEY VIEW ROAD
EDEN PRAIRIE, MN 55344-9361, US

72 Inventor/es:
Pather, Sathasivan, Indiran;
Khankari, Rajendra, K.;
Eichman, Jonathan, D.;
Robinson, Joseph, R. y
Hontz, John

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 383 478 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

Comprimido para administración bucal, sublingual o gingival que comprende un aditivo efervescente

5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y, más particularmente, a composiciones farmacéuticas para la administración oral de un medicamento, que contienen un agente efervescente para potenciar la absorción oral del fármaco a través de la mucosa bucal, sublingual y gingival.

10

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

Se ha demostrado que los agentes efervescentes son útiles y ventajosos para la administración oral. Remítase a *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Volumen I, Segunda Edición, A. Lieberman, ed. 1989, Marcel Dekker, Inc. Según se discute en este texto, y como se emplea habitualmente, se disuelve un comprimido efervescente en agua para proporcionar una bebida líquida carbonatada o con gas. Remítase también a las Patentes de los EE. UU. N.ºs 5.102.665 y 5.468.504 concedidas a Schaeffer. En una bebida de este tipo, la efervescencia ayuda a enmascarar el sabor de los medicamentos.

15

También se han empleado composiciones efervescentes para usar como agentes enmascarantes del sabor en formas farmacéuticas que no se disuelven en agua antes de su administración. Por ejemplo, la Patente de los EE. UU. N.º 4.639.368 describe una goma de mascar que contiene un medicamento capaz de absorberse a través de la cavidad bucal y que contiene una cantidad de un agente efervescente capaz de enmascarar el sabor.

20

Más recientemente, se han empleado agentes efervescentes para obtener una disolución y/o dispersión rápida del medicamento en la cavidad oral. Remítase a las Patentes de los EE. UU. N.ºs 5.178.878 y 5.223.264. El agente efervescente tiene tendencia a estimular la producción de saliva y, de este modo, proporciona agua adicional para propiciar una acción efervescente adicional. Estas formas farmacéuticas proporcionan una presentación agradable del fármaco, particularmente para pacientes que tienen dificultad para deglutir comprimidos o cápsulas. La Solicitud de PCT WO 97/06786 describe la absorción pregástrica de ciertos fármacos empleando formas farmacéuticas de liberación rápida.

25

30

El documento WO 96/29993 describe una forma de suministro sólida que se coloca en la cavidad oral para formar una solución o dispersión de viscosidad controlada, que posee una consistencia parecida a la de un jarabe o un gel. La forma de suministro incluye, además de al menos un principio activo, un vector de principios activos que es neutro y estable en condiciones fisiológicas estándar de pH y temperatura, y un compuesto o una mezcla de compuestos que, cuando entran en contacto con la cavidad oral, pueden formar microburbujas para mantener el principio activo solubilizado o dispersado en dicha solución o dispersión. El vector de principios activos presenta una estructura coloidal y lubrica las paredes intestinales, a la vez que reviste uniformemente la mucosa y particularmente las vellosidades intestinales.

35

40

Se han desarrollado varias propuestas para la administración mucosa oral de varios fármacos. Cuando se absorben fármacos a través de la mucosa oral, estos no participan en el proceso de metabolismo hepático ni gastrointestinal. Esto puede proporcionar un inicio de acción más rápido y/o una biodisponibilidad mejorada para un fármaco. Sin embargo, muchos compuestos no penetran fácilmente la mucosa oral. Remítase, por ejemplo, a Clinical Experience with Novel Buccal and Sublingual Administration; NOVEL DRUG DELIVERY AND ITS THERAPEUTIC APPLICATION, de Christina Graffner, editado por L.F. Prescott y W.S. Nimmo (1989); Drug Delivery via the Mucous Membranes of the Oral Cavity; JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, de David Harris y Joseph R. Robinson, Vol. 81 (enero de 1992); Oral Mucosal Delivery, editado por M.J. Rathbone. Puede suceder que los compuestos que se absorben bien oralmente (a través del aparato gastrointestinal), no se absorban bien a través de la mucosa bucal, porque la mucosa oral es menos permeable que la mucosa intestinal y no ofrece un área superficial tan gran como el intestino delgado.

45

50

A pesar de estos y otros intentos de aumentar la permeabilidad de los medicamentos a través de la mucosa oral, se siguen necesitando métodos mejorados para administrar medicamentos a través de la mucosa oral.

55

COMPENDIO DE LA INVENCION

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un medicamento que se puede administrar oralmente, combinado con un agente efervescente que se emplea como potenciador de la penetración para modificar la permeabilidad del medicamento a través de la mucosa bucal, sublingual y gingival.

60

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un comprimido de acuerdo con la reivindicación independiente 1. En las reivindicaciones dependientes se definen otras realizaciones preferidas de la invención.

65

Un aspecto de esta invención consiste en el uso de agentes efervescentes como potenciadores de la penetración para modificar la absorción oral de un fármaco. Los agentes efervescentes se emplean combinados con otro potenciador de la penetración, lo que proporciona un aumento de la velocidad y el grado de absorción de un fármaco activo. Se cree que dicho aumento puede proceder de uno de los siguientes mecanismos o de todos ellos:

1. una reducción de la viscosidad y/o el grosor de la capa de la mucosa;
2. una alteración de la unión estrecha;
3. una inducción de un cambio de la estructura de la membrana celular; y
4. un aumento del entorno hidrofóbico en la membrana celular.

Las formas farmacéuticas de la presente deben incluir una cantidad de un agente efervescente eficaz para facilitar la penetración del fármaco a través de la mucosa oral. Se proporciona una cantidad del agente efervescente de entre un 5% y un 80% en peso, en función del peso del comprimido acabado y, más preferentemente, una cantidad de entre un 20% y un 80% en peso. Se prefiere particularmente que se proporcione suficiente material efervescente, de manera que el gas formado sea superior a aproximadamente 5 cm^3 , pero inferior a aproximadamente 30 cm^3 , al exponer el comprimido a un medio acuoso. Sin embargo, la cantidad de agente efervescente se debe optimizar para cada fármaco específico.

La expresión "agente efervescente" incluye compuestos que generan gas. Los agentes efervescentes preferidos generan gas mediante una reacción química que tiene lugar al exponer el agente efervescente (un aditivo efervescente) al agua y/o la saliva en la boca. En la mayoría de los casos, esta reacción es el resultado de la reacción de una fuente de ácido soluble y una fuente de dióxido de carbono tal como un carbonato o bicarbonato alcalino. La reacción de estos dos compuestos generales produce dióxido de carbono gaseoso al entrar en contacto con el agua o la saliva. Dichos materiales que se activan con agua se deben mantener en un estado generalmente anhidro y con poca o ninguna humedad absorbida, o en una forma hidratada estable, ya que la exposición al agua desintegraría el comprimido de forma prematura. Las fuentes de ácido pueden ser cualesquiera que sean seguras para el consumo humano y pueden incluir generalmente ácidos alimenticios, antácidos de hidritos y ácidos tales como, por ejemplo: cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico y succínico. Las fuentes de carbonato son bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio y carbonato de magnesio.

Cuando el agente efervescente incluye dos componentes que reaccionan entre sí, es decir, una fuente de ácido y una fuente de carbonato, se prefiere que ambos componentes reaccionen completamente. Por consiguiente, se prefiere una proporción de equivalentes de los componentes que proporcione equivalentes iguales. Por ejemplo, si el ácido empleado es diprótico, entonces se debería emplear el doble de una base de tipo carbonato monorreactiva, o bien la misma cantidad de una base dirreactiva para conseguir una neutralización completa. Sin embargo, en otras realizaciones de la presente invención, la cantidad de la fuente de ácido o de carbonato puede exceder la cantidad del otro componente. Esto puede resultar útil para potenciar el sabor y/o el rendimiento de un comprimido que contiene un exceso de cualquiera de los componentes. En este caso, se acepta que la cantidad adicional de cualquiera de los componentes pueda permanecer sin reaccionar.

Las formas farmacéuticas de la presente también incluyen una sustancia para ajustar el pH en cantidades adicionales a las requeridas para la efervescencia. Para fármacos que son ácidos débiles o bases débiles, el pH del entorno acuoso puede alterar las concentraciones relativas de las formas ionizadas y no ionizadas del fármaco presentes en solución, de acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbach. El pH de las soluciones en las que se ha disuelto un aditivo efervescente es ligeramente ácido, debido a la formación de dióxido de carbono. El pH del entorno local, p. ej., la saliva en contacto inmediato con el comprimido y cualquier fármaco que se haya podido disolver a partir de este, se puede ajustar incorporando al comprimido sustancias para ajustar el pH, las cuales permiten controlar las porciones relativas de las formas ionizadas y no ionizadas del fármaco. De esta forma, las formas farmacéuticas de la presente se pueden optimizar para cada fármaco específico. Si existe constancia o se sospecha que el fármaco no ionizado se absorbe a través de la membrana celular (absorción transcelular), sería preferible alterar el pH del entorno local (dentro de los límites tolerables para el sujeto) hasta un nivel que favoreciera la obtención de la forma no ionizada del fármaco. A la inversa, si la forma ionizada se disuelve más fácilmente, el entorno local debería favorecer la ionización.

Preferentemente, la solubilidad acuosa del fármaco no se debería ver perjudicada por el agente efervescente ni por la sustancia para ajustar el pH, de manera que las formas farmacéuticas permitieran que una cantidad suficiente del fármaco estuviera presente en la forma no ionizada. Por consiguiente, se debería ajustar el porcentaje de la sustancia para ajustar el pH y/o el agente efervescente dependiendo del fármaco.

Las sustancias para ajustar el pH adecuadas para emplear en la presente invención incluyen cualquier ácido débil o base débil en cantidades adicionales a las necesarias para la efervescencia o, preferentemente, cualquier sistema tamponante que no sea perjudicial para la mucosa oral. Las sustancias para ajustar el pH adecuadas para emplear en la presente invención incluyen, sin carácter limitante, cualquier ácido o base mencionados anteriormente como compuestos efervescentes, hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de sodio y la sal de potasio equivalente.

Los principios activos adecuados para emplear en las formas farmacéuticas de la presente son principios farmacéuticos que se pueden distribuir sistemáticamente y que pueden ser absorbidos por el cuerpo a través de la mucosa oral. Aunque las formas farmacéuticas se pueden emplear con una amplia variedad de fármacos, según se discute más adelante, son especialmente adecuadas para fármacos y otros principios farmacéuticos que sufren una pérdida de actividad significativa en la cavidad del aparato gastrointestinal o en los tejidos del aparato gastrointestinal durante el proceso de absorción o en su paso a través del hígado después de la absorción en el aparato intestinal. La absorción a través de la mucosa oral permite que el fármaco entre en la circulación sistémica sin pasar primero por el hígado y, de este modo, reduce la pérdida de actividad asociada con el paso a través del hígado.

Los principios farmacéuticos pueden incluir, sin carácter limitante, analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos, antibióticos, antimicrobianos, laxantes, agentes para tratar la anorexia, antihistamínicos, antiasmáticos, antihipertensivos, tranquilizantes, descongestionantes, bloqueadores beta; péptidos, proteínas, oligonucleótidos y otras sustancias de origen biológico, y combinaciones de estos. Las expresiones "principio(s) activo(s)", "principio(s) farmacéutico(s)" y "agente(s) activo(s)" también engloban los fármacos y principios farmacéuticamente activos descritos en la Patente de los EE. UU. N.º 5.234.957 de Mantelle, en las columnas 18 a 21. Como alternativa o de manera adicional, el principio activo puede incluir fármacos y otros principios farmacéuticos como los descritos en la Patente de los EE. UU. N.º 5.178.878.

La forma farmacéutica incluye un aditivo efervescente combinado con los demás ingredientes para potenciar la absorción del principio farmacéutico a través de la mucosa oral y para mejorar el perfil de desintegración y las propiedades organolépticas de la forma farmacéutica. Por ejemplo, el área de contacto entre la forma farmacéutica y la mucosa oral, y el tiempo de residencia de la forma farmacéutica en la cavidad oral se pueden mejorar incluyendo un polímero bioadhesivo en este sistema de suministro farmacológico. Remítase, p. ej., a Mechanistic Studies on Effervescent-Induced Permeability Enhancement de Jonathan Eichman (1997). La efervescencia, debido a sus propiedades de desorción de la mucosidad, también potenciaría el tiempo de residencia del bioadhesivo y, de este modo, aumentaría el tiempo de residencia para la absorción del fármaco. Los ejemplos sin carácter limitante de los bioadhesivos empleados en la presente invención incluyen, por ejemplo, Carbopol 934 P, Na CMC, Methocel, Polycarbophil (Noveon AA-1), HPMC, alginato de Na, hialuronato de Na y otros bioadhesivos naturales o sintéticos.

Además de los agentes productores de efervescencia, una forma farmacéutica de acuerdo con la presente invención también puede incluir agentes de desintegración no efervescentes adecuados. Los ejemplos sin carácter limitante de agentes de desintegración no efervescentes incluyen: celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, almidones, almidón de maíz, almidón de la patata y almidones modificados de este, edulcorantes, arcillas tales como bentonita, alginatos, gomas tales como agar, guar, garrofín, karaya, pectina y tragacanto. Los desintegrantes pueden comprender hasta aproximadamente un 20 por ciento en peso y, preferentemente, entre aproximadamente un 2 y aproximadamente un 10% del peso total de la composición.

Además de las partículas de acuerdo con la presente invención, las formas farmacéuticas también pueden incluir componentes deslizantes, lubricantes, aglutinantes, edulcorantes, saborizantes y colorantes. Se puede emplear cualquier componente edulcorante o saborizante convencional. Del mismo modo, se pueden emplear combinaciones de componentes edulcorantes, saborizantes o de componentes edulcorantes y saborizantes.

Los ejemplos de aglutinantes que se pueden emplear incluyen acacia, tragacanto, gelatina, almidón, materiales de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, ácidos alginicos y sales de estos, silicatos de aluminio y magnesio, polietilenglicol, goma guar, ácidos polisacáridos, bentonitas, azúcares, azúcares invertidos y análogos. Se puede emplear una cantidad de aglutinante de hasta un 60% por ciento en peso y, preferentemente, entre aproximadamente un 10 y aproximadamente un 40 por ciento en peso de la composición total.

Los agentes colorantes pueden incluir dióxido de titanio y tintes adecuados para alimentos tales como los denominados tintes FD&C y agentes colorantes naturales tales como extractos de piel de uva, remolacha roja en polvo, beta-caroteno, annato, carmín, cúrcuma, pimentón, etc. La cantidad de colorante empleada puede oscilar entre aproximadamente un 0.1 y aproximadamente un 3.5 por ciento en peso de la composición total.

Los sabores incorporados en la composición se pueden seleccionar entre aceites de sabores sintéticos y aceites naturales y/o aromáticos saborizantes, extractos de plantas, hojas, flores, frutos y demás, y combinaciones de estos. Estos pueden incluir aceite de canela, aceite de gualteria, aceites de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hojas de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas y aceite de casia. También son útiles como sabores la vainilla, aceite de cítricos, que incluyen limón, naranja, uva, lima y pomelo, y esencias de frutas, que incluyen manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque y demás. Los sabores que han resultado ser particularmente útiles incluyen naranja, uva, cereza y sabores de goma de mascar que se pueden adquirir de proveedores comerciales, y mezclas de estos. La cantidad de saborizante puede depender de una serie de factores, que incluyen el efecto organoléptico deseado. Los sabores pueden estar presentes en una cantidad que oscila entre aproximadamente un 0.05 y

aproximadamente un 3 por ciento en peso en función del peso de la composición. Los sabores particularmente preferidos son los sabores de uva y cereza, y los sabores cítricos tales como la naranja.

5 Un aspecto de la invención proporciona una forma farmacéutica sólida oral de comprimido adecuada para administración sublingual, bucal y gingival. Se pueden emplear excipientes como rellenos para facilitar la formación de los comprimidos. De forma deseable, el relleno también facilitará la disolución rápida de la forma farmacéutica en la boca. Los ejemplos sin carácter limitante de rellenos adecuados incluyen: manitol, dextrosa, lactosa, sacarosa y carbonato de calcio.

10 MÉTODO DE PRODUCCIÓN

Los comprimidos se pueden producir por compresión directa, granulación húmeda o cualquier otra técnica de producción de comprimidos. Remítase, p. ej., a las Patentes de los EE. UU. N.ºs 5.178.878 y 5.223.264. El comprimido puede ser un comprimido de capas constituido por una capa del principio activo situada entre una capa de bioadhesivo y una capa de agente efervescente. Otras formas de capas incluyen los ingredientes expuestos anteriormente en capas de composiciones diferentes.

<u>Nivel del agente efervescente:</u>	Entre un 5% y un 95%
<u>Tamaño del comprimido:</u>	Entre 3/16" y 5/8"
<u>Dureza del comprimido:</u>	Entre 5 N y 80 N
<u>Vía de administración:</u>	Sublingual, bucal, gingival

20 La forma farmacéutica se puede administrar a un ser humano u otro sujeto mamífero colocando la forma farmacéutica en la boca del sujeto y manteniéndola en la boca, ya sea junto a una mejilla (para administración bucal), debajo de la lengua (para administración sublingual) o entre el labio superior y la encía (para administración gingival). La forma farmacéutica se empieza a desintegrar espontáneamente debido a la humedad en la boca. La desintegración, y particularmente la efervescencia, estimulan salivación adicional que potencia más la desintegración.

25 **Ejemplos**

EJEMPLO 1

30 La forma farmacéutica debe incluir fentanilo, un agente efervescente y una sustancia para ajustar el pH, de manera que el pH se ajuste a pH neutro (o ligeramente superior), ya que el pKa del fentanilo es de 7.3. A este pH, la solubilidad acuosa de este fármaco poco hidrosoluble no se vería perjudicada excesivamente y se permitiría que existiera una concentración suficiente del fármaco en forma no ionizada.

35 Se prepararon dos formulaciones de fentanilo, cada una de las cuales contenía un 36% de agente efervescente. Estos comprimidos se comprimieron empleando punzones cóncavos de media pulgada de profundidad.

COMPONENTE

<u>FORMULACIÓN</u>	<u>COMPONENTE</u>	<u>CANTIDAD (MG)</u>
TIEMPO DE	Citrato de fentanilo, USP	1.57
DESINTEGRACIÓN	Lactosa monohidratada	119.47
CORTO	Celulosa microcristalina, silicificada	119.47
	Carbonato de sodio, anhidro	46.99
	Bicarbonato de sodio	105
	Ácido cítrico, anhidro	75
	Polivinilpirrolidona, reticulada	25
	Estearato de magnesio	5
	Dióxido de silicio coloidal	2.5
	Masa total del comprimido	500
TIEMPO DE	Citrato de fenilo, USP	1.57
DESINTEGRACIÓN	Lactosa monohidratada	270.93
LARGO	Carbonato de sodio, anhidro	40.00
	Bicarbonato de sodio	105
	Ácido cítrico, anhidro	75
	Estearato de magnesio	5
	Dióxido de silicio coloidal	2.5
	Masa total del comprimido	500

EJEMPLO 2

5 La forma farmacéutica incluía proclorperazina ($pK_a = 8.1$), un agente efervescente y una sustancia para ajustar el pH, de manera que se generara un pH ligeramente superior para propiciar el aumento de la permeabilidad.

10 Con relación a la proclorperazina, un fármaco antiemético, se desarrollaron dos formulaciones: bucal y sublingual. Los comprimidos bucales se comprimieron en forma de comprimidos biconvexos con un diámetro de un cuarto de pulgada, mientras que los comprimidos sublinguales eran comprimidos biconvexos con un diámetro de tres octavos de pulgada. Se seleccionaron estas dimensiones para que se adaptaran sin provocar molestias a la parte respectiva de la cavidad oral para la cual se diseñaron. Las formulas para estos comprimidos son como se indican a continuación:

<u>FORMULACIÓN</u>	<u>NOMBRE DEL COMPONENTE</u>	<u>CANTIDAD (MG)</u>
BUCAL	Proclorperazina	5.00
	Bicarbonato de sodio	15.52
	Ácido cítrico, anhidro	11.08
	Bicarbonato de sodio	45.78
	HPMC K4M Prem	5.00
	Fosfato de dicalcio dihidratado	5.00
	Manitol	11.67
	Estearato de magnesio	0.95
	Total	100.00
SUBLINGUAL	Proclorperazina	5.00
	Bicarbonato de sodio	61.25
	Ácido cítrico, anhidro	43.75
	Bicarbonato de sodio	95
	Carbonato de sodio	91.25
	HPMC Methocel K4M Prem	40
	Manitol	60
	Estearato de magnesio	3.75
	Total	400

15 APLICACIÓN INDUSTRIAL

La invención se refiere a las industrias médica y farmacéutica, y a la producción de formas farmacéuticas.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido para administración oral directa a través de la mucosa oral que comprende:

- 5 (a) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un medicamento que se puede administrar oralmente y que se puede distribuir sistémicamente, donde dicho medicamento puede existir en una forma ionizada y una forma no ionizada en la boca de un sujeto;
- 10 (b) al menos un aditivo efervescente que se activa con la saliva y que comprende una fuente de ácido y una fuente de carbonato, donde dicha fuente de carbonato es bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, y donde dicho aditivo efervescente está presente en una cantidad de entre un 5% y un 80% en peso de dicho comprimido;
- (c) al menos otro potenciador de la penetración; y
- (d) al menos un sustancia para ajustar el pH en una cantidad que sea suficiente para poder controlar las porciones relativas de las formas ionizadas y no ionizadas del medicamento.

15 2. El comprimido de la reivindicación 1 donde:

el medicamento se selecciona del grupo constituido por analgésicos, sedantes y tranquilizantes;

el medicamento se puede administrar por vía bucal, sublingual y gingival;

20 el aditivo efervescente que se activa con la saliva está presente en una cantidad suficiente para aumentar la absorción de dicho medicamento a través de la mucosa oral.

3. El comprimido de la reivindicación 2, donde la mucosa oral se selecciona entre mucosa bucal, sublingual y gingival.

25 4. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 2, donde dicha sustancia para ajustar el pH es un ácido débil o una base débil en una cantidad adicional a la necesaria para la efervescencia, o un sistema tamponante que no sea perjudicial para la mucosa oral.

30 5. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 4, donde dicha sustancia para ajustar el pH se selecciona entre hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenosofato de sodio, dihidrogenofosfato de potasio o una base débil en una cantidad adicional a la necesaria para la efervescencia seleccionada del grupo constituido por carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio.

35 6. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 2, 4 o 5, donde dicha sustancia para ajustar el pH está presente en una cantidad suficiente para modificar el pH de un entorno local de dicho medicamento con el fin de favorecer una forma no ionizada de dicho medicamento.

40 7. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 2, 4 o 5, donde dicha sustancia para ajustar el pH está presente en una cantidad suficiente para modificar el pH de un entorno local de dicho medicamento con el fin de favorecer una forma ionizada de dicho medicamento.

8. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 2 o 6, donde dicho medicamento es un analgésico o un sedante.

45 9. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, que comprende además al menos un miembro seleccionado del grupo constituido por deslizantes, lubricantes, aglutinantes, edulcorantes, saborizantes, colorantes, agentes de desintegración no efervescentes, bioadhesivos y otros potenciadores de la penetración.

50 10. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, donde dicho aditivo efervescente está presente en una cantidad de entre un 20% y un 80% en peso.

55 11. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, donde dicho aditivo efervescente incluye un ácido seleccionado del grupo constituido por ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico y ácido adípico.

12. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, donde el medicamento es proclorperazina y la sustancia para ajustar el pH está presente en una cantidad que proporcione un pH suficientemente elevado para propiciar el aumento de la permeabilidad.