



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 414 084

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)

12 TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 24.02.2004 E 04714139 (5)

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 10.04.2013 EP 1599186

(54) Título: Sistema de administración de fármacos por vía transmucosa

(30) Prioridad:

24.02.2003 US 449647 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 18.07.2013

(73) Titular/es:

PHARMACEUTICAL PRODUCTIONS INC. (100.0%) 424 HUNTING LODGE DRIVE MIAMI SPRINGS, FL 33166, US

(72) Inventor/es:

MCCARTY, JOHN A.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

DESCRIPCIÓN

Sistema de administración de fármacos por vía transmucosa

5 Sumario de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- (a) un agente farmacéutico ionizable unido por hidrógeno o apareado por iones a una o más especies lipófilas complementarias, formando de ese modo una asociación lipófila (LA) donde el agente farmacéutico ionizable tiene un grupo funcional básico y la especie lipófila es ácido oleico;
 - (b) un vehículo donde el vehículo es una sílice o una celulosa microcristalina silicificada y donde la LA se adsorbe o se absorbe en el vehículo;
 - (c) un excipiente soluble en agua; y

15

25

30

35

40

45

10

donde la composición farmacéutica se formula en una forma farmacéutica transmucosa y donde dicha forma farmacéutica es un comprimido bucal o comprimido sublingual.

La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma farmacéutica transmucosa de la invención que comprende:

mezclar un agente farmacéutico ionizable con una o más especies lipófilas complementarias para formar una asociación lipófila (LA); y

formular la LA en una forma farmacéutica transmucosa, donde el mezclado se realiza en condiciones tales que el agente farmacéutico ionizable se une por hidrógeno o se aparea por iones con la especie lipófila complementaria, y que comprende además mezclar un vehículo con la LA, donde la LA se adsorbe o se absorbe en el vehículo.

La invención proporciona además una forma farmacéutica transmucosa, donde dicha forma farmacéutica es un comprimido bucal o un comprimido sublingual, fabricada mediante mezclado de un agente farmacéutico ionizable con una o más especies lipófilas complementarias para formar una asociación lipófila (LA), donde el agente farmacéutico ionizable tiene un grupo funcional básico y la especie lipófila es ácido oleico, donde el mezclado se realiza en condiciones tales que el agente farmacéutico ionizable se une por hidrógeno o se aparea por iones con la especie lipófila complementaria, y que comprende además mezclar un vehículo con la LA, donde la LA se adsorbe o se absorbe en el vehículo y donde el vehículo es una sílice o una celulosa microcristalina silicificada.

La composición farmacéutica puede contener además un disolvente que tenga una constante dieléctrica menor que la del agua, donde la LA se solvata en el disolvente para formar una LA solubilizada. Ciertos ejemplos de disolventes incluyen etanol, acetato de etilo, alcohol isopropílico, triacetina, citrato de trietilo, citrato de tributilo, un polietilenglicol, propilenglicol, bisabolol, glicerina, aceite mineral, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, escualeno, aceites animales, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, glicofurol, terpenos, aceites esenciales, alcoholes, polioles, fluidos de silicona o glicéridos. La composición farmacéutica de la presente invención comprende un excipiente soluble en agua. Un excipiente de este tipo puede tener una constante dieléctrica menor que la constante dieléctrica del agua. Ciertos ejemplos de excipientes solubles en agua útiles en la presente invención incluyen azúcar, poliol, alcohol, sacárido, polisacárido, glicerina, propilenglicol, etanol, alcohol isopropílico, acetato de etilo, triacetina, citrato de trietilo, citrato de tributilo, un dextrato, dextrina, dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa, eritritol, maltosa, maltitol, maltodextrina, polidextrosa, trehalosa, manitol, polietilenglicol, sorbitol, sacarosa o xilitol.

50 En la presente invención, la proporción molar de especie lipófila con respecto a agente farmacéutico ionizable es al menos aproximadamente 1:1.

En ciertas realizaciones de la presente invención, el vehículo puede formar un complejo de inclusión con la LA o LA solubilizada.

55

60

Ciertos ejemplos de agentes farmacéuticos que pueden usarse en realizaciones de la presente invención incluyen uno o más de lo siguiente: un agente antihipertensor, analgésico, antidepresivo, agonista opiáceo, anestésico, antiarrítmico, antiarrítmico, antiespasmódico, inhibidor de ACE, descongestivo, antibiótico, antihistamínico, antianginoso, diurético, agente anti-hipotensor, agente anti-parkinsoniano, broncodilatador, agente oxitócico, antidiurético, anti-hiperglucémico, agente antineoplásico y/o inmunosupresor, antiemético, antiinfeccioso, antifúngico, antiviral, antimuscarínico, agente antidiabético, agente antialérgico, ansiolítico, sedante, antipsicótico, agente modulador óseo, agente cardiovascular, fármaco reductor del colesterol, antipalúdico, antiepiléptico, antihelmíntico, agente anti-tabaquismo, antitusivo, expectorante, mucolítico, descongestivo nasal, dopaminérgico, agente gastrointestinal, relajante muscular, bloqueador neuromuscular, parasimpatomimético, prostaglandina, estimulante, anoréctico, agente tiroideo o antitiroideo, hormona, agente antimigraña, antiobesidad y/o agente antiinflamatorio no esteroideo. Además, el agente farmacéutico puede ser uno o más de lo siguiente: dihidroergotamina, fentanilo,

sufentanilo, lidocaína, alfentanilo, lofentanilo, carfentanilo, pentobarbital, buspirona, ergotamina, bisfosfonato, ácido alendrónico, nalbufina, bupropion, metformina, dietilcarbamazina, tramadol, heparina o un derivado de heparina, amoxicilina, gabapentina, econazol, aspirina, prostaglandina, metisergida, ergonovina, endorfinas, encefalinas, oxitocina, opioides, heparina y sus derivados, ácido clorazépico, barbiturato, albuterol, atropina, escopolamina, selegilina, timolol, nicotina, cocaína, novocaína, anfetaminas, cafeína, metilfenidato, clorpromazina, quetamina, epinefrina, estropipato, naloxona, naltrexona, furosemida, labetalol, metoprolol, nadolol, isoproterenol, terbutalina, sumatriptán, bupivacaína, prilocaína, loratadina, clorfeniramina, clonidina o tetracaína. En un ejemplo, el agente farmacéutico es nicotina.

En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica contiene además un agente de tamponamiento, colorante, aroma, disolvente, codisolvente, agente de recubrimiento, aglutinante, diluyente, vehículo, disgregante, antiapelmazante, lubricante, agente opacificante, humectante, agente granulador, agente gelificante, agente de pulimento, agente de suspensión, agente edulcorante, anti-adherente, conservante, agente emulsionante, antioxidante, agente de levigación, plastificante, tensioactivo, agente de tonicidad, agente de viscosidad, agente entérico, recubrimiento entérico, agente o recubrimiento de liberación controlada, cera, agente humectante, agente espesante, base para supositorio, agente endurecedor, agente estabilizante, agente solubilizante, agente secuestrante, base para pomada, vehículo oleaginoso, agente formador de película, aceite esencial, emoliente, potenciador de la disolución, agente dispersante o crioprotector o combinación de los mismos. Ciertos ejemplos de agentes de tamponamiento incluyen fosfatos, carbonatos, tartratos, boratos, citratos, acetatos y maleatos.

En la presente invención, cuando la composición farmacéutica se disuelve en agua, tiene un pH de aproximadamente pH fisiológico de una membrana mucosa diana.

Además se describe en el presente documento un procedimiento para la administración por vía transmucosa de un 25 agente farmacéutico ionizable. El procedimiento incluye las siguientes etapas: mezclar un agente farmacéutico ionizable con una o más especies lipófilas complementarias para formar una asociación lipófila (LA); formular la LA en una forma farmacéutica transmucosa; y administrar la forma farmacéutica transmucosa a una membrana mucosa seleccionada como diana para administrar el agente farmacéutico a través de la membrana mucosa y en la 30 circulación sistémica. La etapa de mezclado se realiza en condiciones tales que el agente farmacéutico ionizable se une por hidrógeno con la especie lipófila complementaria, o el agente farmacéutico ionizable se aparea por iones con la especie lipófila complementaria. El procedimiento puede incluir además la etapa de solubilización de la LA con un disolvente que tiene una constante dieléctrica menor que la del agua para formar una LA solubilizada. Ciertos ejemplos de disolventes que pueden usarse en el presente procedimiento incluyen etanol, acetato de etilo, alcohol isopropílico, triacetina, citrato de trietilo, citrato de tributilo, polietilenglicol, propilenglicol, bisabolol, glicerina, aceite 35 mineral, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, escualeno, aceite animal, aceite vegetal, aceite vegetal hidrogenado, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, glicofurol, terpeno, aceite esencial, alcohol, poliol, un fluido de silicona y/o un glicérido.

40 La forma farmacéutica transmucosa puede incluir además un vehículo, donde la LA, o LA solubilizada, se adsorbe o se absorbe en el vehículo. Ciertos ejemplos de vehículos incluyen sílice o celulosa microcristalina silicificada. La forma farmacéutica transmucosa puede incluir además un excipiente soluble en agua. El excipiente puede tener una constante dieléctrica menor que la constante dieléctrica del agua. Ciertos ejemplos de excipientes solubles en agua adecuados son azucares, polioles, alcoholes, sacáridos, polisacáridos, glicerina, propilenglicol, etanol, alcohol isopropílico, acetato de etilo, triacetina, citrato de trietilo, citrato de tributilo, dextratos, dextrinas, dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa, eritritol, maltosa, maltitol, maltodextrinas, polidextrosas, trehalosa, manitol, polietilenglicoles, sorbitol, sacarosa y/o xilitol.

En tales procedimientos la proporción molar de especie lipófila con respecto a agente farmacéutico ionizable es al menos aproximadamente 1:1. En una realización, el agente farmacéutico tiene un grupo funcional básico y la especie lipófila es un ácido. La especie lipófila es un ácido graso, un ácido alquil-sulfónico de cadena larga o un ácido alquil-sulfúrico de cadena larga. Ciertos ejemplos de alquilos de cadena larga que se encuentran en el ácido graso, ácido sulfónico o ácido sulfúrico son ácido caproico, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, araquídico, behénico, lignocérico, miristoleico, palmitoleico, oleico, gadoleico, erúcico, ricinoleico, linoleico, linolénico, licánico, araquidónico y/o clupanadónico.

En una alternativa, el agente farmacéutico tiene un grupo funcional ácido y la especie lipófila es una base. En ciertas realizaciones, la especie lipófila es una amina o amida, tal como cetrimida, oleamidopropil-dimetilamina, cloruro de didecildimetilamonio, un tensioactivo cuaternario, cloruro de cetilpiridinio, hexetidina, cloruro de benzalconio o una amina o amida de ácido caproico, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, araquídico, behénico, lignocérico, miristoleico, palmitoleico, oleico, gadoleico, erúcico, ricinoleico, linoleico, linolénico, araquidónico o clupanadónico.

60

En ciertas realizaciones el vehículo puede formar un complejo de inclusión con la LA o LA solubilizada. La composición farmacéutica puede contener además un vehículo, donde la LA, o LA solubilizada, se adsorbe o se absorbe en el vehículo. El vehículo puede ser, por ejemplo una sílice o una celulosa microcristalina silicificada.

En ciertas realizaciones el agente farmacéutico puede ser uno o más de lo siguiente: un agente antihipertensor, analgésico, antidepresivo, agonista opiáceo, anestésico, antiarrítmico, antiarrítmico, antiespasmódico, inhibidor de ACE, descongestivo, antibiótico, antihistamínico, antianginoso, diurético, agentes anti-hipotensores, agente antiparkinsoniano, broncodilatador, agente oxitócico, anti-diurético, anti-hiperglucémico, agente antineoplásico y/o inmunosupresor, antiemético, antiinfeccioso, antifúngico, antiviral, antimuscarínico, agente antidiabético, agente antialérgico, ansiolítico, sedante, antipsicótico, agente modulador óseo, agente cardiovascular, fármaco reductor del colesterol, antipalúdico, antiepiléptico, antihelmíntico, agente anti-tabaquismo, antitusivo, expectorante, mucolítico, descongestivo nasal, dopaminérgico, agente gastrointestinal, relajante muscular, bloqueador neuromuscular, parasimpatomimético, prostaglandina, estimulante, anoréctico, agente tiroideo o antitiroideo, hormona, agente antimigraña, antiobesidad y/o agente antiinflamatorio no esteroideo. Además, el agente farmacéutico puede ser uno o más de lo siguiente: dihidroergotamina, fentanilo, sufentanilo, lidocaína, alfentanilo, lofentanilo, carfentanilo, pentobarbital, buspirona, ergotamina, bisfosfonato, ácido alendrónico, nalbufina, bupropion, metformina, dietilcarbamazina, tramadol, heparina o un derivado de heparina, amoxicilina, gabapentina, econazol, aspirina, prostaglandina, metisergida, ergonovina, endorfinas, encefalinas, oxitocina, opioides, barbiturato, albuterol, atropina, escopolamina, selegilina, timolol, nicotina, cocaína, novocaína, anfetaminas, cafeína, heparina y sus derivados, ácido clorazépico, metilfenidato, clorpromazina, quetamina, epinefrina, estropipato, naloxona, naltrexona, furosemida, labetalol, metoprolol, nadolol, isoproterenol, terbutalina, sumatriptán, bupivacaína, prilocaína, loratadina, clorfeniramina, clonidina o tetracaína. En una realización el agente farmacéutico es nicotina.

10

15

35

45

50

En realizaciones de este tipo, la forma farmacéutica transmucosa puede contener adicionalmente un agente de tamponamiento, colorante, aroma, disolvente, codisolvente, agente de recubrimiento, aglutinante, diluyente, vehículo, disgregante, antiapelmazante, lubricante, agente opacificante, humectante, agente granulador, agente gelificante, agente de pulimento, agente de suspensión, agente edulcorante, anti-adherente, conservante, agente emulsionante, antioxidante, agente de levigación, plastificante, tensioactivo, agente de tonicidad, agente de viscosidad, agente entérico, recubrimiento entérico, agente o recubrimiento de liberación controlada, cera, agente humectante, agente espesante, base para supositorio, agente endurecedor, agente estabilizante, agente solubilizante, agente secuestrante, base para pomada, vehículo oleaginoso, agente formador de película, aceite esencial, emoliente, potenciador de la disolución, agente dispersante o crioprotector o combinación de los mismos.

30 En el procedimiento descrito en el presente documento el agente de tamponamiento puede ser un fosfato, carbonato, tartrato, borato, citrato, acetato y/o maleato.

El tejido de mucosa diana puede ser mucosa oral, esófago, tracto gastrointestinal, pulmones, recto, senos nasales, ojo, tracto urinario o un revestimiento de un órgano reproductor femenino. En el procedimiento descrito en el presente documento el agente farmacéutico ionizable se administra rápidamente por la membrana mucosa. Por ejemplo, el agente farmacéutico ionizable se administra por la membrana mucosa en aproximadamente 10 minutos o menos.

En relación con estos procedimientos, la composición farmacéutica cuando se disuelve en agua tiene un pH próximo al pH fisiológico de la membrana mucosa diana.

La presente invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación unitaria farmacéutica transmucosa descrita anteriormente. El procedimiento puede implicar además mezclar un adsorbente, un excipiente soluble en agua, un disgregante y un lubricante. En un ejemplo, el excipiente soluble en agua es manitol, el disgregante es glicolato sódico de almidón y el lubricante es estearilfumarato de sodio.

Las formas farmacéuticas pueden fabricarse mediante compresión de comprimidos directa, granulación en húmedo o seco, combinaciones de polvo seco, moldeado, congelación por pulverización, estratificación de polvo, preparación de comprimidos, encapsulación, secado por pulverización, esferonización, triturados, liofilización, criodesecación, cofusión, microencapsulación, preparación de trociscos, granulación, aerosolización, procedimientos de fabricación de líquidos o semisólidos.

El presente procedimiento de fabricación puede implicar además solubilizar la LA con un disolvente que tenga una constante dieléctrica menor que la del agua para formar una LA solubilizada. Ciertos ejemplos de disolventes incluyen uno o más de lo siguiente: etanol, acetato de etilo, alcohol isopropílico, triacetina, citrato de tributilo, polietilenglicoles, propilenglicol, bisabolol, glicerina, aceite mineral, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, escualeno, aceites animales, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, glicofurol, terpenos, aceites esenciales, alcoholes, polioles, fluidos de silicona y/o glicéridos.

El presente procedimiento de fabricación implica mezclar un vehículo con la LA (o LA solubilizada), donde la LA (o LA solubilizada) se adsorbe o se absorbe en el vehículo. Ciertos ejemplos de vehículos incluyen una sílice o una celulosa microcristalina silicificada. En la presente invención, la forma farmacéutica transmucosa contiene además un excipiente soluble en agua. Un excipiente soluble en agua de este tipo puede tener una constante dieléctrica menor que la constante dieléctrica del agua. Ciertos ejemplos de excipientes solubles en agua incluyen un azúcar, un poliol, un alcohol, un sacárido, un polisacárido, glicerina, propilenglicol, etanol, alcohol isopropílico, acetato de etilo, triacetina, citrato de trietilo, citrato de tributilo, un dextrato, una dextrina, dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa,

eritritol, maltosa, maltitol, una maltodextrina, una polidextrosa, trehalosa, manitol, un polietilenglicol, sorbitol, sacarosa y/o xilitol. En la presente invención, la proporción molar de especie lipófila con respecto a agente farmacéutico ionizable es al menos aproximadamente 1:1. El agente farmacéutico tiene un grupo funcional básico y la especie lipófila es ácido oleico.

5

En el presente procedimiento, el vehículo puede formar un complejo de inclusión con la LA o LA solubilizada. La composición farmacéutica de la presente invención puede contener además un vehículo, donde la LA, o LA solubilizada, se adsorbe o se absorbe en el vehículo. El vehículo es una sílice o una celulosa microcristalina silicificada.

10

15

20

25

Ciertos ejemplos de agentes farmacéuticos que pueden usarse en el presente procedimiento incluyen uno o más de lo siguiente: un agente antihipertensor, analgésico, antidepresivo, agonista opiáceo, anestésico, antiarrítmico, antiartrítico, antiespasmódico, inhibidor de ACE, descongestivo, antibiótico, antihistamínico, antianginoso, diurético, agentes anti-hipotensores, agente anti-parkinsoniano, broncodilatador, agente oxitócico, anti-diurético, antihiperglucémico, agente antineoplásico y/o inmunosupresor, antiemético, antiinfeccioso, antifúngico, antiviral, antimuscarínico, agente antidiabético, agente antialérgico, ansiolítico, sedante, antipsicótico, agente modulador óseo, agente cardiovascular, fármaco reductor del colesterol, antipalúdico, antiepiléptico, antihelmíntico, agente antitabaquismo, antitusivo, expectorante, mucolítico, descongestivo nasal, dopaminérgico, agente gastrointestinal, relajante muscular, bloqueador neuromuscular, parasimpatomimético, prostaglandina, estimulante, anoréctico, agente tiroideo o antitiroideo, hormona, agente antimigraña, antiobesidad y/o agente antiinflamatorio no esteroideo. Otros ejemplos de agentes farmacéuticos que pueden usarse en el presente procedimiento incluyen uno o más de lo siguiente: dihidroergotamina, fentanilo, sufentanilo, lidocaína, alfentanilo, lofentanilo, carfentanilo, pentobarbital, buspirona, ergotamina, bisfosfonato, ácido alendrónico, nalbufina, bupropion, metformina, dietilcarbamazina, tramadol, heparina o un derivado de heparina, amoxicilina, gabapentina, econazol, aspirina, prostaglandina, metisergida, ergonovina, endorfinas, encefalinas, oxitocina, opioides, barbiturato, albuterol, atropina, escopolamina, selegilina, timolol, nicotina, cocaína, novocaína, anfetaminas, cafeína, heparina y sus derivados, ácido clorazépico, metilfenidato, clorpromazina, quetamina, epinefrina, estropipato, naloxona, naltrexona, furosemida, labetalol, metoprolol, nadolol, isoproterenol, terbutalina, sumatriptán, bupivacaína, prilocaína, loratadina, clorfeniramina, clonidina o tetracaína. En una realización, el agente farmacéutico es nicotina.

30

35

En ciertas realizaciones del presente procedimiento, el procedimiento implica mezclar con la LA o LA solubilizada un agente de tamponamiento, colorante, aroma, disolvente, codisolvente, agente de recubrimiento, aglutinante, diluyente, vehículo, disgregante, antiapelmazante, lubricante, agente opacificante, humectante, agente granulador, agente gelificante, agente de pulimento, agente de suspensión, agente edulcorante, anti-adherente, conservante, agente emulsionante, antioxidante, agente de levigación, plastificante, tensioactivo, agente de tonicidad, agente de viscosidad, agente entérico, recubrimiento entérico, agente o recubrimiento de liberación controlada, cera, agente humectante, agente espesante, base para supositorio, agente endurecedor, agente estabilizante, agente solubilizante, agente secuestrante, base para pomada, vehículo oleaginoso, agente formador de película, aceite esencial, emoliente, potenciador de la disolución, agente dispersante o crioprotector o mezcla de los mismos.

40

En ciertas realizaciones de la presente invención, el agente de tamponamiento es un fosfato, carbonato, tartrato, borato, citrato, acetato y/o maleato.

45

En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica, cuando se solubiliza en agua, tiene un pH de aproximadamente pH fisiológico de una membrana mucosa diana.

Además, la presente invención proporciona productos farmacéuticos preparados mediante los procedimientos de fabricación descritos anteriormente.

50 A u

Además se describe un procedimiento de tratamiento de un paciente que lo necesita mediante administración de una composición farmacéutica que contiene un agente farmacéutico ionizable y una o más especies lipófilas complementarias, donde el agente farmacéutico ionizable y la una o más especies lipófilas complementarias se formulan en una forma farmacéutica transmucosa y donde la composición farmacéutica se administra como liberación en bolo por una membrana mucosa. En una realización de este procedimiento, el agente farmacéutico ionizable se administra rápidamente por la membrana mucosa, tal como en aproximadamente 10 minutos o menos. En una realización, el agente farmacéutico ionizable es nicotina. En una realización, la composición farmacéutica tiene un pH de aproximadamente pH fisiológico de una membrana mucosa diana. Por ejemplo, en una realización se administra por vía transmucosa nicotina por vía sublingual a un pH entre aproximadamente 5,5 y aproximadamente

60

65

55

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un diagrama que muestra un procedimiento de fabricación de un comprimido sublingual/bucal de nicotina de acuerdo con la invención.

La figura 2 es una gráfica que muestra un perfil de disolución de nicotina a medida que se administra mediante una formulación de acuerdo con la invención y se compara con un perfil de disolución de formulaciones de la

técnica anterior.

5

10

15

20

25

30

35

40

La figura 3 es un diagrama que muestra un procedimiento de fabricación de un comprimido sublingual/bucal de epinefrina de acuerdo con la invención.

La figura 4 es un diagrama que muestra un procedimiento de fabricación de un comprimido sublingual/bucal de fentanilo de acuerdo con la invención.

La figura 5 es un diagrama que muestra un procedimiento de fabricación de comprimido sublingual/bucal de ácido alendrónico.

La figura 6 es un diagrama que muestra un procedimiento de fabricación de un comprimido sublingual/bucal de ácido clorazépico.

Descripción de la invención

La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente farmacéutico. En particular, la invención proporciona una formulación farmacéutica para la administración por vía transmucosa meiorada de una sustancia farmacéuticamente activa ionizable a o próxima a pH fisiológico. La administración por vía transmucosa incluye la mucosa oral, esófago, tracto gastrointestinal incluyendo el estómago y colon, pulmones, recto, senos nasales, ojos, tracto urinario y los revestimientos de órganos reproductores femeninos. El pH fisiológico de estas diversas membranas varía considerablemente. El pH fisiológico del tracto gastrointestinal aumenta a lo largo de su longitud desde aproximadamente pH 1 en el estómago hasta pH 8 en el colon. La saliva tiene un pH aproximadamente de 6,8. El pH de fluidos nasales oscila entre aproximadamente pH 5,5 y 6,5. El pH de la vagina es de aproximadamente 4,5. La invención se diseña para proporcionar una administración por vía transmucosa en el intervalo de pH específico para el tejido de mucosa diana para evitar irritación local. La absorción transmucosa, tal como se incorpora en esta invención, no depende del pH. Esto es distinto a la técnica anterior que requiere que se ajuste el pH, normalmente mediante el uso de tampones, para asegurar que el agente farmacéutico ionizable se encuentra predominantemente en su forma de base libre o de ácido libre para la administración por vía transmucosa óptima. La administración por vía transmucosa del agente farmacéutico ionizable, tal como se incorpora en esta invención, sólo requiere el desarrollo de un gradiente de hidratación y dieléctrico. La presente invención comprende una formulación farmacéutica que puede administrar rápidamente un agente farmacéutico en el tejido de mucosa o a través del tejido de mucosa en el sistema circulatorio. Por ejemplo, el agente farmacéutico puede absorberse a través del tejido de mucosa oral para administración sistémica.

La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma farmacéutica transmucosa. Más específicamente, la invención proporciona una asociación lipófila de alta actividad termodinámica (LA) de un agente farmacéutico ionizable apareado con un agente lipófilo que tiene carácter iónico opuesto al del agente farmacéutico, de manera que la asociación es un líquido o se solubiliza en un disolvente dieléctrico inferior al agua. Tal como se usa en el presente documento, el término "alta actividad termodinámica" significa que la asociación lipófila o el solvato de asociación lipófila se encuentra en un estado líquido a temperatura ambiente. La LA que se encuentra en un estado líquido, o solubilizada, tiene alta actividad termodinámica de manera que la disolución de fármacos no sea limitativa de la velocidad mayor para la absorción transmucosa. Además, la invención permite formular la LA de alta actividad termodinámica en una forma farmacéutica dieléctrica inferior al agua, que tras la hidratación da como resultado un gradiente dieléctrico crecientemente superior. Esto proporciona la fuerza impulsora para la administración mejorada del agente farmacéutico ionizable lipofilizado a través de la mucosa y en la circulación sistémica a o próximo a pH fisiológico.

La invención proporciona, entre otras cosas, un procedimiento para realizar un sistema de administración de fármacos por vía transmucosa para un agente farmacéutico ionizable usando una especie lipófila que tenga una carga, cuando está ionizada, opuesta a la del agente farmacéutico ionizado. El presente entendimiento de los solicitantes es que una asociación lipófila de acuerdo con la invención puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con la descripción a continuación. Es decir, para un grupo funcional ionizable básico en un agente farmacéutico ionizable que no está ionizado (desprotonado), la correspondiente especie lipófila ácida tampoco está ionizada (protonada). Para un grupo ionizable básico en un agente farmacéutico ionizable que está ionizado (protonado), la correspondiente especie lipófila ácida también está ionizada (desprotonada). De igual manera, para un grupo funcional ionizable ácido en un agente farmacéutico ionizable que no está ionizado (protonado), la correspondiente especie lipófila básica tampoco está ionizada (desprotonada). Para un grupo ionizable ácido en un agente farmacéutico ionizable que está ionizado (desprotonada).

Para un fármaco básico, una especie lipófila de acuerdo con la invención es ácido oleico.

Una formulación de acuerdo con la invención contiene un fármaco ionizable y una especie lipófila cargada de manera opuesta para formar la asociación lipófila. La LA puede requerir, si no se encuentra ya en un estado de alta actividad termodinámica, el uso de disolvente dieléctrico inferior al agua para preparar un solvato de LA que tenga alta actividad termodinámica. Ciertos ejemplos de disolventes dieléctricos inferiores al agua apropiados incluyen etanol, acetato de etilo, alcohol isopropílico, triacetina, citrato de trietilo, citrato de tributilo, polietilenglicoles, propilenglicol, bisabolol, glicerina, aceite mineral, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, escualeno, aceites animales, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo,

glicofurol, terpenos, aceites esenciales, alcoholes, polioles, fluidos de silicona o glicéridos.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Una formulación de acuerdo con la invención contiene un fármaco ionizable, una especie lipófila cargada de manera opuesta y un excipiente, por ejemplo, un excipiente soluble en agua, para reducir la constante dieléctrica del área de administración local, que es más favorable para la asociación entre el agente farmacéutico y la especie lipófila en esta asociación lipófila. Ciertos ejemplos de excipientes solubles en agua apropiados incluyen un azúcar, un poliol, un alcohol, un sacárido, un polisacárido, glicerina, propilenglicol, etanol, alcohol isopropílico, acetato de etilo, triacetina, citrato de trietilo, citrato de tributilo, un dextrato, dextrina, dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa, eritritol, maltosa, maltitol, maltodextrina, polidextrosa, trehalosa, manitol, polietilenglicol, sorbitol, sacarosa y/o xilitol.

Aunque la invención no va a limitarse a ninguna teoría, el entendimiento del solicitante es que a medida que el agua del entorno de administración local hidrata la asociación lipófila de alta actividad termodinámica, formulación dieléctrica inferior al agua de acuerdo con la invención, se forma un gradiente de hidratación y dieléctrico que proporciona la fuerza impulsora para la administración del agente farmacéutico ionizable lipofilizado a través de la mucosa y en la circulación sistémica.

Sorprendentemente se ha encontrado que en una realización, es decir un comprimido sublingual/bucal de nicotina, un comprimido que contiene una LA preparada con nicotina y ácido oleico a una proporción molar 1:1 es eficaz para proporcionar una dosis en bolo rápida de nicotina tras la administración sublingual. En la técnica, para mejorar la administración, muchas formulaciones requieren una proporción molar de especie cargada de manera opuesta con respecto a agente farmacéutico activo de 50:1 o mayor (M. Trotta, E. Urazio, E. Peira y C. Pulitano, "Influence of ion pairing on topical delivery of retinoic acid from microemulsions", J. Control Release, 2003, vol. 86, pág. 315-321).

Además, en una realización de la invención de comprimido sublingual/bucal de nicotina preparado con nicotina y ácido oleico, la LA es un líquido con un pH en agua de aproximadamente 5,5 a 7,5, dependiendo de la cantidad de ácido oleico presente. La administración es tan rápida, y posiblemente más rápida, a pH inferiores, determinándose la acidez mediante cualquier exceso de ácido oleico por encima del necesario para la formación de la LA. Sin embargo, una acidez excesiva no es necesaria. Resultarían pH inferiores al fisiológico si se necesitaran cantidades excesivas de ácido oleico para la administración por vía transmucosa del agente farmacéutico ionizable. Esto confirma la eficacia de la invención. Además, en el intervalo de pH de este sistema de administración, se encuentra la nicotina predominantemente en la forma ionizada. Tal administración eficaz a un pH donde la nicotina está ionizada es sorprendente, porque los agentes farmacéuticos ionizados normalmente tienen una administración por vía transmucosa muy baja (Beckett y Hossie: Buccal Absorption of Drugs, in Handbook of Experimental Pharmacology, ed. B. B. Brodie y J. R. Gillette; Springer-Verlag, Berlín (1971), capítulo 3, y H.R. Leipold y E. Quadros: Nicotin Permeation Through Buccal Cultures, en Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., Controlled Release Society, 20 (1993), 242-243).

Cuando una formulación de nicotina se prepara de acuerdo con la presente invención, una administración en bolo rápida de nicotina resulta de la administración sublingual de la formulación en el intervalo de pH fisiológico de saliva, donde la forma predominante de la nicotina está ionizada. Esto está entre las ventajas que una formulación de acuerdo con la invención tiene con respecto a otras formulaciones conocidas. En general, los sistemas de administración de fármacos por vía transmucosa y transdérmica para agentes farmacéuticos ionizables recurren a usar la forma de base libre o ácido libre del fármaco para obtener el nivel deseado de permeación del fármaco. La administración de la forma de base libre o ácido libre puede hacer que el pH del área de administración local esté mucho más fuera del intervalo normal del pH fisiológico habitual del área de administración local. Esta alteración del pH puede dar como resultado la irritación del tejido local y la muerte celular. En virtud de la capacidad inherente de una formulación de acuerdo con la invención para administrar agentes farmacéuticos ionizables a o próximo a pH fisiológico, la administración de un agente farmacéutico ionizable de acuerdo con la invención reduce significativamente la irritación del tejido local y la muerte celular cuando se compara con la administración de otras formulaciones. Por ejemplo, la administración de base libre de nicotina podría provocar un aumento transitorio del pH del área de administración local hasta 10 o superior, un pH conocido en la técnica que es caustico. De hecho uno de los efectos secundarios del comprimido de nicotina sublingual MICROTAB™ es una úlcera oral en el área de administración.

La administración de fármacos por vía transmucosa de acuerdo con la invención incluye entre otras cosas ciertas etapas preparativas. De acuerdo con la invención, un agente farmacéutico ionizable se prepara en una asociación lipófila (LA) apareándose con una especie lipófila que porta, cuando está ionizada, una carga opuesta a la del agente farmacéutico ionizado. En la selección de la especie lipófila se realizan esfuerzos para asegurar que la LA tiene alta actividad termodinámica, es decir produce un líquido a temperatura ambiente. Si esto no es posible se solvata la LA en un disolvente dieléctrico inferior al agua para producir un solvato de LA líquido de alta actividad. Además, la LA o el solvato de LA se formula de modo que cuando se coloca en agua da como resultado un pH de disolución a o próximo a pH fisiológico del tejido de mucosa seleccionado como diana. La LA o el solvato de LA se formula en una forma farmacéutica que en contacto con agua da como resultado un aumento del gradiente de hidratación y dieléctrico, proporcionando una fuerza impulsora para la administración por vía transmucosa del agente farmacéutico ionizable lipofilizado. Esto puede realizarse incluyendo un excipiente soluble en agua que tanga una constante dieléctrica inferior al agua o que, cuando está solubilizado en agua, reduzca la constante dieléctrica de la

disolución a partir de la del agua.

La invención tiene varias ventajas con respecto a formulaciones conocidas. Las formulaciones de LA de alta actividad termodinámica, lipófilas de la invención permiten una absorción de fármacos por vía transmucosa mejorada. En primer lugar, la disolución del agente farmacéutico no es limitativa de la velocidad mayor para la absorción transmucosa, es decir el agente farmacéutico ionizable está ya disuelto siendo un líquido o está en disolución como la LA o el solvato de LA respectivamente. En segundo lugar, estando en un estado líquido la LA tiene alta actividad termodinámica molecular. En tercer lugar, debido a la especie lipófila usada en la formación de la LA, ésta tiene mayor afinidad a entornos dieléctricos inferiores al agua tales como las membranas celulares. La combinación de un estado líquido de alta actividad termodinámica, estando el fármaco en disolución de modo que la disolución no sea limitativa de la velocidad, y la lipofilicidad de la LA, conducida mediante el desarrollo de un aumento del gradiente de hidratación y dieléctrico a medida que el agua se introduce en la forma farmacéutica dieléctrica inferior al agua, proporciona condiciones óptimas para la administración de un agente farmacéutico ionizable a través de la mucosa v en la circulación sistémica. Una ventaja adicional que la invención proporciona es la administración de fármacos por vía transmucosa a o próxima a pH fisiológico. Los sistemas de administración por vía transmucosa conocidos previamente para agentes farmacéuticos ionizables recurren a usar las formas de base libre o ácido libre de la sustancia farmacológica para proporcionar la permeación de fármacos por vía transmucosa. En tales casos, el pH del área de administración local puede estar mucho más fuera del intervalo de pH fisiológico, dando como resultado la irritación del tejido local y la muerte celular.

20

25

10

15

Una formulación de acuerdo con la invención se incorpora en un comprimido bucal o comprimido sublingual, usando técnicas de fabricación familiares para un experto en la técnica de formulación y procesamiento de formas farmacéuticas. Una técnica de fabricación de acuerdo con la invención incluye cualquiera de los procedimientos de compresión de comprimidos directa, granulación en húmedo o seco, co-fusión, combinaciones de polvo seco, moldeado, congelación por pulverización, estratificación de polvo, preparación de comprimidos, encapsulación, secado por pulverización, esferonización, triturados, liofilización, criodesecación, microencapsulación, preparación de trociscos, granulación, aerosolización, preparación de líquidos o semisólidos.

En una realización de la presente invención, un procedimiento de combinaciones de polvo directas se usa para crear una forma farmacéutica sólida. El procedimiento de combinaciones de polvo directas puede esquematizarse como pesada y combinación de varios componentes y o bien encapsulación o bien compresión de la combinación para dar un comprimido. Este es el procedimiento que se usa en los ejemplos dados en el presente documento como realizaciones.

- En una realización de la presente invención, un procedimiento de granulación en húmedo se usa para crear una forma farmacéutica sólida. El procedimiento de granulación en húmedo puede esquematizarse como varias etapas: pesada y combinación de varios componentes en presencia de disolvente(s), secado de la mezcla para dar un sólido y molienda del sólido hasta el tamaño apropiado.
- 40 En la etapa de pesada y combinación de la granulación en húmedo se mezclan minuciosamente cantidades apropiadas de fármaco y especie lipófila y disolvente. Pueden añadirse componentes adicionales para facilitar el mezclado de los componentes. El resultado final de esta etapa es una mezcla finamente combinada en la que están mezclados el fármaco y el agente lipófilo.
- En otra realización de la presente invención se usa un procedimiento de co-fusión. En este procedimiento, la LA se calienta con un excipiente soluble en agua de bajo punto de fusión, por ejemplo polietilenglicol 6000. En su estado fundido, el excipiente puede actuar como un disolvente en el que se disuelve o se dispersa la LA. La mezcla de LA y excipiente se enfría entonces y se solidifica. La disolución sólida de LA y excipiente se procesará adicionalmente para obtener polvo compresible. Otros componentes pueden añadirse también al polvo co-fundido para completar la formulación del fármaco.

Aún en otra realización de la presente invención se usa un procedimiento de criodesecación. En este procedimiento, la LA se disuelve o se dispersa en agua con un polvo soluble en agua, por ejemplo manitol. La disolución se congela rápidamente. El sólido congelado se pone entonces en una cámara de vacío donde se retira el agua del sólido por medio de sublimación. El polvo resultante es un vehículo sólido de LA en un excipiente soluble en agua.

Aún en otra realización de la presente invención se usa un procedimiento de secado por pulverización. En este procedimiento, la LA se disuelve o se dispersa en un disolvente con un excipiente. La disolución o dispersión se pulveriza entonces en una cámara. El disolvente se evapora mientras que las gotas estén en el aire. El resultado es un polvo fino que consiste en la LA en excipiente portador.

Existen muchos otros procedimientos para preparar la forma farmacéutica final. La selección del procedimiento dependerá principalmente de la LA o el solvato de LA y la forma farmacéutica final más adecuada para el tratamiento del estado patológico.

65

55

60

Una realización de la invención proporciona una dosis en bolo rápida de un agente farmacéutico ionizable por vía transmucosa y se formula como una forma farmacéutica de disolución rápida. Otras realizaciones de la invención proporcionan una administración de fármacos sostenida, retrasada y pulsátil. En el caso de la administración en bolo rápida, la forma farmacéutica disuelve y libera el agente farmacéutico ionizable de manera relativamente rápida, tal como en el intervalo de 30 minutos. Una formulación de liberación sostenida proporciona una administración más lenta del agente farmacéutico ionizable desde la forma farmacéutica. Una forma farmacéutica de liberación retrasada proporciona un periodo de tiempo tras la administración en el cual no se produce ninguna administración del fármaco. Una formulación de liberación pulsátil proporciona una administración en bolo repetida del agente farmacéutico ionizable desde la forma farmacéutica. Dada la descripción de la invención contenida en esta solicitud, será evidente para un experto en la técnica cómo preparar cualquier forma farmacéutica de este tipo.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Para tratar a un sujeto se administra la formulación por vía sublingual o bucal. Las formulaciones contendrán una cantidad eficaz del principio activo en una LA o un solvato de LA. La cantidad eficaz es suficiente para tratar un estado patológico en el mamífero diana. La cantidad eficaz la determina fácilmente un experto en la técnica. El principio activo puede oscilar normalmente entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 95% (p/p) de la composición, o incluso superior o inferior en caso apropiado. La cantidad que va a administrarse depende de factores tales como la edad, el peso y el estado físico del animal o el sujeto humano. La cantidad depende además del grado de actividad deseada. El experto en la técnica puede establecer fácilmente dosificaciones eficaces a través de ensayos rutinarios que establecen curvas de dosis-respuesta. El sujeto se trata mediante la administración de la formulación en una o más dosis. Si se requiere pueden administrarse dosis múltiples.

Agente farmacéutico ionizable. Un agente farmacéutico de acuerdo con la invención es una sustancia farmacología ionizable usada para el diagnóstico, la prevención, el control o el tratamiento de un estado fisiológico, patológico o psicológico. Se entiende que una variedad considerable de clases de fármacos y fármacos específicos son útiles como agente farmacéutico de acuerdo con la invención. Un agente farmacéutico de acuerdo con la invención puede ser, por ejemplo, un miembro de cualquiera de las siguientes clases de fármacos: agentes antihipertensores, analgésicos, antidepresivos, agonista opiáceo, anestésicos, antiarrítmico, antiartríticos, antiespasmódicos, inhibidores de ACE, descongestivos, antibióticos, antihistamínicos, antianginoso, diuréticos, agentes antihipotensores, agente anti-parkinsonianos, broncodilatadores, agente oxitócicos, anti-diuréticos, anti-hiperglucémicos, antineoplásicos e inmunosupresores, antieméticos, antiinfecciosos, antifúngicos, antimuscarínicos, agentes antidiabéticos, agentes antialérgicos, ansiolíticos, sedantes, antipsicóticos, agentes moduladores óseos, agentes cardiovasculares, fármacos reductores del colesterol, antipalúdicos, antiepilépticos, antihelmínticos, agentes anti-tabaquismo, antitusivos, expectorantes, mucolíticos, descongestivos nasales, agentes gastrointestinales, relajantes musculares. bloqueadores parasimpatomiméticos, prostaglandinas, estimulantes, anorécticos, agentes tiroideos y antitiroideos, hormonas, agentes antimigraña, antiobesidad y agentes antiinflamatorios no esteroideos. En una realización, un agente farmacéutico de acuerdo con la invención es una dihidroergotamina, fentanilo, sufentanilo, lidocaína, alfentanilo, lofentanilo, carfentanilo, pentobarbital, buspirona, ergotamina, bisfosfonatos, ácido alendrónico, nalbufina, bupropion, metformina, dietilcarbamazina, tramadol, amoxicilina, gabapentina, econazol, aspirina, heparina y sus derivados, prostaglandinas, metisergida, ergonovina, endorfina, encefalinas, oxitocina, opioides, barbituratos, albuterol, atropina, escopolamina, selegilina, timolol, nicotina, cocaína, novocaína, anfetamina, cafeína, ácido clorazépico, metilfenidato, clorpromazina, quetamina, epinefrina, estropipato, naloxona, naltrexona, furosemida, labetalol, metoprolol, nadolol, isoproterenol, terbutalina, sumatriptán, bupivacaína, prilocaína, loratadina, clorfeniramina, clonidina y/o tetracaína.

Especie lipófila. Una especie lipófila de acuerdo con la invención tiene, cuando está ionizada, una carga opuesta a la de un agente farmacéutico ionizable de acuerdo con la invención. Una especie lipófila de acuerdo con la invención se combina con el agente farmacéutico para formar una asociación lipófila, de baja constante dieléctrica, de alta actividad termodinámica. En una realización, un agente farmacéutico y una especie lipófila se mezclan juntos en aproximadamente una proporción molar de 1:1. En una realización adicional, un agente farmacéutico ionizable que tiene más de un grupo ionizable puede requerir el mezclado con una proporción molar igual de especie lipófila cargada de manera opuesta para cada grupo ionizable. Aún en una realización adicional, un agente farmacéutico porta por sí mismo grupos ionizables cargados de manera opuesta, tal como en el caso de un péptido o una proteína y puede mezclarse tanto con especies lipófilas aniónicas como catiónicas. En una realización particular, un exceso molar de una especie lipófila se mezcla con el agente farmacéutico ionizable, reduciendo la constante dieléctrica y mejorando la solubilidad de la LA.

Para un fármaco que tiene grupos funcionales básicos, una especie lipófila de acuerdo con la invención es un anión (cuando está ionizado), por ejemplo, un ácido graso. Para fármacos con grupos funcionales básicos, una especie lipófila de acuerdo con la invención es ácido oleico.

<u>Disolvente de LA</u>. Una especie lipófila de acuerdo con la invención se mezcla con un agente farmacéutico de acuerdo con la invención para formar una LA lipófila, dieléctricamente baja, de alta actividad termodinámica. En una realización, la LA formada de este modo es un líquido y por tanto tiene ya alta actividad. En una realización adicional, la LA se solubiliza en un líquido y por tanto tiene ya alta actividad. En una realización adicional, la LA se solubiliza para conseguir un estado de alta actividad termodinámica, es decir un estado líquido a temperatura

ambiente. En una realización particular, una formulación de acuerdo con la invención contiene un exceso molar de una o más especies lipófilas para la solubilización y la facilitación de un entorno líquido dieléctricamente bajo para la LA. En una realización particular adicional, una formulación de acuerdo con la invención contiene un disolvente dieléctrico inferior al agua distinto de una especie lipófila. En una realización, un disolvente dieléctrico inferior al agua distinto de una especie lipófila de acuerdo con la invención es etanol, acetato de etilo, alcohol isopropílico, triacetina, citrato de trietilo, citrato de tributilo, un polietilenglicol, propilenglicol, bisabolol, glicerina, aceite mineral, oleato de etilo, un éster de ácido graso, escualeno, un aceite animal, un aceite vegetal, un aceite vegetal hidrogenado, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, glicofurol, un terpeno, un aceite esencial, un alcohol, un poliol, un fluido de silicona o un glicérido.

10

15

<u>Vehículo sólido</u>. Una formulación de acuerdo con la invención contiene un vehículo sólido. Una LA líquida o un solvato de LA de acuerdo con la invención se adsorbe o se absorbe en un vehículo sólido para mejorar el procesamiento. Cuando un componente es un líquido, normalmente es necesario convertirlo en un sólido antes de mezclarlo con otros polvos para preparar comprimidos, cápsulas u otras formas farmacéuticas sólidas. El líquido es normalmente de naturaleza aceitosa y puede adsorberse en la superficie de un sólido. La adsorción, que es un fenómeno de superficie, se ve influida por el área superficial disponible en el sólido. Por tanto, los adsorbentes más eficaces son normalmente partículas muy pequeñas. Un adsorbente de acuerdo con la invención puede ser celulosas microcristalinas silicificadas (PROSOLV 50, PROSOLV 90HD) o sílices (ZEOPHARM 5170, AEROPERL 300, SYLOID 244FP, SYLOID 63FP, SYLOID 72 FP).

20

60

65

Excipiente soluble en agua. Una formulación de acuerdo con la invención contiene un excipiente soluble en agua. Una variedad de excipientes son útiles como componente soluble en agua de la invención, basándose la selección en el sistema de administración. En una realización, el excipiente soluble en agua puede ser un disolvente de LA soluble en agua, por ejemplo, propilenglicol. En una realización, el excipiente soluble en agua puede ser un diluyente de comprimidos, por ejemplo, manitol para una forma farmacéutica sólida. El desarrollo de un aumento gradual del gradiente de hidratación y dieléctrico en la forma farmacéutica es lo más favorable para la administración por vía transmucosa de un agente farmacéutico ionizable de acuerdo con la invención. Por tanto, en una realización, un excipiente soluble en agua de acuerdo con la invención es uno o más de lo siguiente: un azúcar, un poliol, un alcohol, un sacárido, un polisacárido, glicerina, propilenglicol, etanol, alcohol isopropílico, acetato de etilo, triacetina, citrato de trietilo, citrato de tributilo, un dextrato, una dextrina, dextrosa, fructosa (ADVANTOSE FS 95), lactitol (FINLAC DC), lactosa, eritritol, maltosa, maltitol, una maltodextrina, una polidextrosa, trehalosa, manitol (PEARLITOL 300 DC, PEARLITOL 400 DC, PEARLITOL 500 DC, MANNOGEM 2080, MANNOGEM EZ, PARTEK M200, PARTEK M300), un polietilenglicol, sorbitol, sacarosa y xilitol (XILITOL 200, XILITOL 300).

Otros excipientes. En una realización, otro excipiente seleccionado para mejorar la procesabilidad, forma, función o atractivo de la formulación se incluye en una formulación de acuerdo con la invención. En una realización de este tipo, otro excipiente de acuerdo con la invención es un agente de tamponamiento (tal como tampones fosfato, carbonato, tartrato, borato, citrato, acetato y maleato), colorante, aroma, disolvente y codisolvente, agente de recubrimiento, aglutinante, diluyente, vehículo, disgregante, antiapelmazante, lubricante, agente opacificante, humectante, agente granulador, agente gelificante, agente de pulimento, agente de suspensión, agente edulcorante, anti-adherente, conservante, agente emulsionante, antioxidante, agente de levigación, plastificante, tensioactivo, agente de tonicidad, agente de viscosidad, agente y recubrimiento entérico, agente y recubrimiento de liberación controlada, cera, agente humectante, agente espesante, base para supositorio, agente endurecedor, agente estabilizante, agente solubilizante, agente secuestrante, base para pomada, vehículo oleaginoso, agente formador de película, aceite esencial, emoliente, potenciador de la disolución, agente dispersante y/o crioprotector o

combinaciones de los mismos.

EJEMPLO I: Nicotina

En una realización, una formulación de comprimido bucal/sublingual de acuerdo con la invención es útil en terapia de reemplazo de nicotina (TRN). Ciertos productos comercialmente disponibles para TRN para dejar de fumar, tales como parches, chicles y pastillas para chupar, no permiten el rápido aumento o alcance máximo de niveles en plasma de nicotina obtenidos al fumar. Ciertos otros productos, tales como pulverizaciones nasales, inhaladores y ciertos comprimidos sublinguales, que intentan proporcionar niveles en plasma de nicotina similares a cuando se fuma un cigarrillo, dan como resultado la irritación local.

Pomerleau (Ann. Behav. Med. 1998, vol. 36, 158-163) enumeró criterios para una TRN satisfactoria: 1) el procedimiento debe ser seguro y fácil de usar; 2) las dosis específicas deben administrarse de manera precisa y reproducible; 3) las farmacocinéticas deben parecerse a aquéllas al fumar cigarrillos. A juzgar por la eficacia muy limitada de las TRN habituales comerciales (normalmente menos del 20%), las TRN habituales comerciales no están cumpliendo los criterios de Pomerleau.

Sin embargo, una realización de la presente invención cumplía los criterios de Pomerleau. Una realización de la presente invención proporciona un comprimido sublingual/bucal redondo, pequeño, conveniente útil para la TRN. Un comprimido de este tipo se disolvía rápidamente debajo de la lengua o se disolvía más lentamente en la cavidad bucal entre las encías y la mejilla. Además, no producía úlceras en la boca, que es uno de los efectos secundarios

indeseados de otras formulaciones que usan nicotina en su forma de base libre. También era conveniente y fácil de usar y es un sistema de administración socialmente aceptable. Es muy parecido a tomar una pastilla para el aliento, a diferencia de pulverizaciones nasales o inhaladores. Además, un comprimido de este tipo proporcionaba de manera reproducible un bolo rápido de nicotina tras la administración sublingual. Por tanto, un comprimido sublingual/bucal de acuerdo con la invención cumple los criterios de Pomerleau y debe ser más eficaz en ayudar a fumadores a dejar los cigarrillos que los productos habitualmente comercializados.

En una realización, la invención proporcionó un comprimido sublingual/bucal de nicotina de 2 mg de concentración que tenía un peso de comprimido total de aproximadamente 50 mg y dimensiones nominales de aproximadamente 0,55 cm de diámetro y un espesor de aproximadamente 0,15 cm. En una realización de este tipo, el agente farmacéutico iónico de acuerdo con la invención contenía nicotina y una especie lipófila. La especie lipófila era ácido oleico. La proporción molar de especie lipófila con respecto a agente farmacéutico iónico no era inferior a aproximadamente 1:1. Sin embargo, un exceso molar de la especie lipófila, en este ejemplo ácido oleico, puede usarse, por ejemplo, 1,2:1, pero no se limita a esta proporción. Esta LA es un líquido a temperatura ambiente. Para convertir la LA en un polvo fluido adecuado para su uso en la preparación de comprimidos por compresión directa se requería el uso de un adsorbente/absorbente, tal como sílice. Para fabricar un comprimido compresible directamente, de disgregación rápida se necesitaron otros excipientes. Por ejemplo, el diluyente puede ser el excipiente de la preparación de comprimidos mediante compresión directa soluble en agua, manitol. Un disgregante se incluye para romper rápidamente el comprimido en pedazos tras la administración. Un disgregante a modo de ejemplo es glicolato sódico de almidón. Un lubricante de comprimidos a modo de ejemplo es estearilfumarato de sodio. En la tabla I se proporciona una formulación cuantitativa.

10

15

20

35

40

50

55

TABLA I

Formulación de comprimido sublingual/bucal de 2 mg de nicotina			
COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)		
Nicotina	2,0		
Ácido oleico	3,5		
Sílice	4,0		
Manitol	38,5		
Glicolato sódico de almidón	1,5		
Estearilfumarato de sodio	0,5		
Peso de comprimido total	50,0		

Un procedimiento de fabricación para un comprimido sublingual/bucal de acuerdo con la invención es un procedimiento adecuado conocido en la técnica, tal como la adición de la LA o el solvato de LA de nicotina a comprimidos prefabricados, compresiones en frío con cargas inertes y aglutinantes, combinaciones de compresión de comprimidos directa, combinaciones de polvo directas, granulaciones en húmedo o en seco, moldeado, liofilización, microencapsulación, co-fusión, criodesecación, congelación por pulverización, secado por pulverización, esferonización, triturados, preparación de trociscos, estratificación de polvo, granulación, encapsulación. Un procedimiento de fabricación a modo de ejemplo se describe a continuación y se representa esquemáticamente en la figura 1.

ETAPA 1: mezclar nicotina y ácido oleico juntos hasta homogeneidad, para formar una LA de nicotina.

ETAPA 2: combinar la LA de nicotina con sílice hasta homogeneidad para formar una combinación de vehículo de sílice de LA de nicotina.

ETAPA 3: añadir la combinación de vehículo de sílice de LA de nicotina a manitol y glicolato sódico de almidón y combinar hasta homogeneidad para formar una combinación adicional.

ETAPA 4: añadir estearilfumarato de sodio a la combinación adicional y combinar hasta que esté bien lubricada para formar una combinación lubricada.

45 ETAPA 5: comprimir la combinación lubricada para obtener comprimidos usando herramientas de redondeo de 7/32 pulgadas.

Procedimiento de envasado. Los comprimidos sublinguales/bucales pueden envasarse de tal manera que ayude a mantener la estabilidad de la nicotina. Los procedimientos y materiales de envasado a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, envasado en blíster en un laminado de hoja de aluminio/hoja de aluminio, hoja de aluminio/acrilonitrilo. hoja de aluminio/policlorotrifluoroetileno.

Disolución comparativa. La disolución de fármacos es un requisito previo para la absorción de fármacos y respuesta clínica para casi todos los fármacos administrados por vía oral. (G. L. Amidon, H. Lennernas, V. P. Shah, J.R Crison, "A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution

and in Vivo Bioavailability", Pharm. Res. 1995, vol. 12, n.º 3, pág. 413-420). La disolución se considera una técnica *in vitro* que proporciona una buena correlación con un funcionamiento *in vivo* del producto. Un fármaco debe liberarse en primer lugar desde el sistema de administración para que esté disponible para la absorción. Por tanto, los comprimidos que tengan una disolución más rápida se esperaría que tuvieran una absorción más rápida *in vivo*. La figura 2 presenta los resultados de disolución del comprimido sublingual/bucal de nicotina, la realización de la invención tal como se presenta en el presente documento, y dos productos comerciales de nicotina, es decir una pastilla para chupar (COMMIT™) y un comprimido sublingual (MICROTAB™). La disolución se realizó en 900 ml de agua desionizada a 50 RPM usando un aparato USP 2. Las muestras se extrajeron a 2, 5, 10, 20, 30, 40 y 60 minutos y el análisis fue mediante HPLC.

10

15

35

40

Tal como puede observarse a partir de los perfiles de disolución, el comprimido sublingual/bucal liberó más del 90% de la nicotina en el comprimido en el intervalo de 10 minutos. Esta liberación rápida de nicotina correspondía a los niveles en plasma de nicotina típicos obtenidos al fumar un cigarrillo, que alcanza su máximo en aproximadamente 10 minutos (documento WO 03/055486 A1). La pastilla para chupar COMMIT™ muestra un perfil muy lento que libera sólo el 35% de la dosificación al final de 60 minutos. El otro comprimido sublingual, MICROTAB™, requiere aproximadamente 30 minutos para alcanzar el mismo nivel que la invención incorporada dada en el presente documento alcanzó en el intervalo de 10 minutos, es decir el 90% de la dosificación disuelta.

Los otros productos no proporcionan una liberación de nicotina rápida, y por tanto no pueden proporcionar un nivel en plasma de nicotina comparable el que una persona obtiene al fumar un cigarrillo. La presente invención tal como se incorpora en el presente documento proporcionó una liberación de nicotina rápida. De hecho, más del 90% de la nicotina en el comprimido se disolvió y estaba disponible para la absorción por vía transmucosa en el intervalo de 10 minutos. Debe observarse que el pH de los medios de disolución obtenido tras la disolución de los comprimidos sublinguales/bucales tal como se incorpora en esta invención era 6,2. Este es muy similar al pH de la saliva, que generalmente se reconoce que está a aproximadamente 6,8. A un pH de 6,8 sólo aproximadamente el 10% de la nicotina está en la forma de base libre. Otros han indicado que para promover la absorción de nicotina a través de la mucosa oral, el pH de la saliva debe aumentar de modo que la nicotina estará predominantemente en la forma de base libre (documento WO 03/055486 A1). La presente invención permite una absorción de nicotina por vía transmucosa en condiciones ácidas similares al pH fisiológico de la saliva. Otros indicaron que no sería eficaz una administración por vía transmucosa de nicotina a pH bajo.

Datos *in vivo*: dos voluntarios masculinos y una voluntaria femenina, todos los anteriores fumadores, colocaron el comprimido sublingual de nicotina, tal como se incorpora en el presente documento, debajo de la lengua y lo dejaron inamovible. Inmediatamente tras la administración fue muy evidente una sensación de hormigueo en el área donde se colocó el comprimido sublingual. Brevemente después de esto, es decir en el intervalo de algunos minutos, los efectos fisiológicos de la nicotina fueron muy evidentes para los tres voluntarios. Esto incluía estar aturdido, mareado, una sensación de calentamiento y un aumento de la frecuencia cardiaca. En los tres voluntarios, los síntomas alcanzaron su máximo en el intervalo de 10 minutos y los comprimidos se disolvieron totalmente en menos de 5 minutos. De manera interesante, el sabor áspero al gusto normalmente predominante de la nicotina no era evidente. De hecho había un sabor ligeramente amargo que se complementó con el sabor dulce del manitol. En el intervalo de 30 minutos, todos los voluntarios se sintieron normal. Los tres voluntarios declararon que el comprimido sublingual de nicotina, tal como se incorpora en el presente documento, proporcionó un bolo de nicotina que era similar al obtenido al fumar un cigarrillo.

Procedimiento de uso: en una realización a modo de ejemplo, una formulación de comprimido bucal/sublingual de acuerdo con la invención es útil en terapia de remplazo de nicotina (TRN). Esta terapia está diseñada para permitir que los fumadores dejen de fumar proporcionando nicotina en un sistema de administración no carcinogénico, es decir sin alquitrán. En un régimen de tratamiento típico, el fumador comienza colocando un comprimido sublingual de 2 ó 4 mg de nicotina debajo de la lengua y dejándolo inamovible hasta que se disuelva, normalmente en el intervalo de 5 minutos, en cualquier momento que exista un estímulo de fumar. En una realización se usan por día aproximadamente de 10 a 30 comprimidos sublinguales. Tras un periodo de varias semanas, la dosificación se reduce hasta 2 mg o 1 mg (dependiendo de la concentración de partida), después hasta 0,5 mg. Finalmente se usa un placebo si se requiere. Esta reducción gradual del contenido en nicotina ayuda a arrancar al fumador el deseo por la nicotina. Esto se complementa normalmente con ayuda psicológica. Los comprimidos de la presente invención pueden usarse además por fumadores cuando no se les permite fumar, por ejemplo, cuando están en un avión. El intervalo de dosificación para esta realización puede ser desde 0,5 mg hasta 5 mg de nicotina.

Ejemplo II: Epinefrina

La epinefrina (adrenalina) se administra comúnmente mediante inyección subcutánea o intramuscular para choque anafiláctico, reacciones alérgicas y ataques asmáticos agudos. La dosis usual es de 300 μg, administrada por vía intramuscular usando un autoinyector. A los pacientes con una historia de reacciones alérgicas graves a picaduras o mordeduras de insectos, alimentos, fármacos y otros alérgenos, también como anafilaxis idiopática e inducida por el ejercicio, se les suministra con auto-inyectores para la auto-administración intramuscular. Este es el tratamiento preferido para reacciones alérgicas graves. Una realización de acuerdo con la invención, un comprimido sublingual/bucal de epinefrina tal como se describe a continuación, tiene varias ventajas con respecto a la terapia

actual. En primer lugar, la invención tal como se incorpora en el presente documento es de administración conveniente, no invasiva y sin dolor. Además, la epinefrina es también inestable en la luz y se oxida fácilmente; una realización de acuerdo con la invención, tal como se describe a continuación, que es un producto en estado sólido en vez de una preparación líquida, proporciona una mejor estabilidad.

En una realización de este tipo, la invención proporciona un comprimido sublingual/bucal de epinefrina de 300 μg de concentración que tiene un peso del comprimido total de aproximadamente 50 mg y dimensiones nominales de aproximadamente 0,55 cm de diámetro y un espesor de aproximadamente 0,15 cm. En una realización de este tipo. el agente farmacéutico iónico de acuerdo con la invención contiene epinefrina y la especie lipófila con la que se combina (ácido oleico), no siendo la proporción molar de la especie lipófila con respecto al agente farmacéutico iónico menor de aproximadamente 1:1. Sin embargo, un exceso molar de la especie lipófila, ácido oleico, puede usarse, por ejemplo, 1,2:1. Las realizaciones se describen en el presente documento. En ciertas realizaciones, la LA puede requerir el uso de un disolvente para estabilizar o solubilizar la LA, por ejemplo, oleato de etilo y polietilenglicol 400. Las realizaciones se describen en el presente documento . En ciertas realizaciones, la LA o el solvato de LA líquida requiere el uso de un adsorbente/absorbente para convertirla en un polvo fluido adecuado para su uso en la preparación de comprimidos por compresión directa (tal como sílice). Otros excipientes son útiles en algunas circunstancias para fabricar un comprimido directamente compresible, de disgregación rápida (tal como el excipiente de preparación de comprimidos por compresión directa, soluble en agua, manitol). Para romper rápidamente el comprimido en pedazos tras la administración, se usa un disgregante. En una realización el disgregante es glicolato sódico de almidón. Un lubricante de comprimidos a modo de ejemplo es estearilfumarato de sodio. En la tabla II se proporcionan realizaciones a modo de ejemplo.

TABLA II Formulaciones de comprimido sublingual/bucal de 300 μg de epinefrina

10

20

35

40

COMPONENTE	CANTIDAD	CANTIDAD	CANTIDAD
	(mg/comprimido)	(mg/comprimido)	(mg/comprimido)
	Realización 1	Realización 2	Realización 3
Epinefrina	0,30	0,30	0,30
Ácido oleico	0,46	0,46	0,46
Oleato de etilo	-	4,74	-
Polietilenglicol 400	-	-	4,74
Sílice	0,55	4,00	4,00
Manitol	46,69	38,50	38,50
Glicolato sódico de	1,50	1,50	1,50
almidón			
Estearilfumarato de sodio	0,50	0,50	0,50
Peso del comprimido total	50,00	50,00	50,00

Procedimiento de fabricación. Un procedimiento de fabricación para tales realizaciones de comprimido sublingual/bucal puede ser cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica que incluye, pero no se limita a, la adición de la LA o el solvato de LA de epinefrina a comprimidos prefabricados, compresiones en frío con cargas inertes y aglutinantes, combinaciones de compresión de comprimidos directa, combinaciones de polvo directas, granulaciones en húmedo o en seco, moldeado, liofilización, microencapsulación, criodesecación, congelación por pulverización, secado por pulverización, co-fusión, esferonización, triturados, preparación de trociscos, estratificación de polvo, granulación, encapsulación. Un procedimiento de fabricación a modo de ejemplo se describe a continuación y se representa esquemáticamente en forma de diagrama en la figura 3.

ETAPA 1: mezclar epinefrina, ácido oleico y cualquier otro disolvente juntos para formar una disolución.

ETAPA 2: combinar la LA o el solvato de LA de epinefrina con sílice hasta homogeneidad para formar una combinación de vehículo de sílice.

ETAPA 3: añadir la combinación de vehículo de sílice a manitol y glicolato sódico de almidón y mezclar hasta homogeneidad para formar una combinación adicional.

ETAPA 4: añadir estearilfumarato de sodio a la combinación adicional y combinar hasta que esté bien lubricada para formar una combinación lubricada.

45 ETAPA 5: comprimir la combinación lubricada para obtener comprimidos usando herramientas de redondeo de 7/32 pulgadas.

Procedimiento de envasado. Los comprimidos sublinguales/bucales pueden envasarse de tal manera que ayude a mantener la estabilidad de la epinefrina. Los procedimientos y materiales de envasado pueden incluir, pero no se

limitan a, envasado en blíster en un laminado de hoja de aluminio/hoja de aluminio, hoja de aluminio/acrilonitrilo, hoja de aluminio/policlorotrifluoroetileno.

Procedimiento de uso: En una realización, una formulación de comprimido bucal/sublingual de acuerdo con la invención es útil en el tratamiento de reacciones alérgicas graves a picaduras o mordeduras de insectos, alimentos, fármacos y otros alérgenos, también como anafilaxis idiopática e inducida por el ejercicio. Esta terapia está diseñada para permitir que el paciente alérgico interrumpa una hiper-respuesta inmunitaria tal como la anafilaxis. El régimen de tratamiento típico comienza colocando un comprimido sublingual de 300 µg de epinefrina debajo de la lengua y dejándolo inamovible hasta que se disuelva, normalmente en el intervalo de 5 minutos, en cualquier momento que exista una reacción alérgica. Esto puede complementarse con comprimidos sublinguales adicionales hasta que se mejore la respuesta alérgica. El intervalo de dosificación para esta realización puede variar desde 200 µg hasta 1000 µg.

EJEMPLO III: Fentanilo

15

20

25

35

40

10

La administración por vía transmucosa de fentanilo es una terapia primaria para el tratamiento del dolor irruptivo por cáncer en pacientes con cánceres que son ya tolerantes a la terapia con opioides para su dolor por cáncer persistente subyacente. Las realizaciones tal como se proporcionan en el presente documento tienen varias ventajas con respecto a la terapia actual. En primer lugar, la terapia transmucosa actual usa una piruleta como sistema de administración. La implicación inherente y los peligros de colocar un opioide potente en forma de caramelo atractivo para niños no puede trivializarse. Además, la terapia actual requiere más de 20 minutos para alcanzar las concentraciones en plasma máximas. De ese modo se retrasa el alivio del dolor mucho más tiempo que lo que se desearía. Por tanto, la invención proporciona, en una realización, un comprimido sublingual/bucal de fentanilo que se disuelve rápidamente debajo de la lengua, proporcionando rápidamente la aparición de acción y el alivio del dolor para un paciente con cáncer. Además, es mucho más seguro para el entorno familiar que una piruleta que requiere la disposición de sistemas de administración cargados con opioides potentes.

En una realización, la invención proporciona un comprimido sublingual/bucal de fentanilo de 200 µg de concentración que tiene un peso total de aproximadamente 50 mg y dimensiones nominales de aproximadamente 0,55 cm de diámetro y un espesor de aproximadamente 0,15 cm. En una realización, el agente farmacéutico iónico es fentanilo y la especie lipófila con la que se combina es ácido oleico. La proporción molar de la especie lipófila con respecto a agente farmacéutico iónico en esta realización no es menor de aproximadamente 1:1. Sin embargo, un exceso molar de la especie lipófila, en este ejemplo ácido oleico, puede usarse, por ejemplo 1,2:1. Ciertas realizaciones se describen en el presente documento. En ciertas realizaciones, la LA puede requerir el uso de un disolvente para estabilizar o solubilizar la LA, por ejemplo oleato de etilo y polietilenglicol 400. En ciertas realizaciones, la LA o el solvato de LA líquida requiere el uso de un adsorbente/absorbente para convertirla en un polvo fluido adecuado para su uso en la preparación de comprimidos por compresión directa. Un adsorbente a modo de ejemplo es una sílice. Otros excipientes pueden usarse para fabricar un comprimido compresible directamente, de disgregación rápida. Un diluyente a modo de ejemplo es el excipiente de preparación de comprimidos por compresión directa soluble en aqua, manitol. Para romper rápidamente el comprimido en pedazos tras la administración se usa un disgregante. Un disgregante a modo de ejemplo es glicolato sódico de almidón. Un lubricante de comprimidos a modo de ejemplo es estearilfumarato de sodio. En la tabla III se proporcionan realizaciones a modo de ejemplo.

TABLA III Formulaciones de comprimido sublingual/bucal de 200 μg de fentanilo

COMPONENTE	CANTIDAD	CANTIDAD	CANTIDAD
OOM ONLIVIE		-	_
	(mg/comprimido)	(mg/comprimido)	(mg/comprimido)
	Realización 1	Realización 2	Realización 3
Fentanilo	0,20	0,20	0,20
Ácido oleico	0,17	0,17	0,17
Oleato de etilo	-	5,13	-
Polietilenglicol 400	-	-	5,13
Sílice	0,27	4,00	4,00
Manitol	47,36	38,50	38,50
Glicolato sódico de	1,50	1,50	1,50
almidón			
Estearilfumarato de sodio	0,50	0,50	0,50
Peso del comprimido total	50,00	50,00	50,00
·			

Procedimiento de fabricación. Un procedimiento de fabricación para tales realizaciones de comprimido sublingual/bucal puede ser cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica incluyendo, pero no se limita a, la adición de la LA o el solvato de LA de fentanilo a comprimidos prefabricados, compresiones en frío con cargas

inertes y aglutinantes, combinaciones de compresión de comprimidos directa, combinaciones de polvos directas, granulaciones en húmedo o en seco, moldeado, liofilización, microencapsulación, criodesecación, congelación por pulverización, secado por pulverización, co-fusión, esferonización, triturados, preparación de trociscos, estratificación de polvo, granulación, encapsulación. Un procedimiento de fabricación a modo de ejemplo se describe a continuación y se representa esquemáticamente en la figura 4.

ETAPA 1: mezclar fentanilo, ácido oleico y cualquier otro disolvente juntos para formar una disolución.

ETAPA 2: combinar la LA o el solvato de LA de fentanilo con sílice hasta homogeneidad para formar una combinación de vehículo de sílice.

ETAPA 3: añadir la combinación de vehículo de sílice a manitol y glicolato sódico de almidón y mezclar hasta homogeneidad para formar una combinación adicional.

ETAPA 4: añadir estearilfumarato de sodio a la combinación adicional y combinar hasta que esté bien lubricada para formar una combinación lubricada.

ETAPA 5: comprimir la combinación lubricada para obtener comprimidos usando herramientas de redondeo de 7/32 pulgadas.

Procedimiento de envasado. Los comprimidos sublinguales/bucales pueden envasarse de tal manera que ayude a mantener la estabilidad de fentanilo. Los procedimientos y materiales de envasado a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, envasado en blíster en un laminado de hoja de aluminio/hoja de aluminio, hoja de

aluminio/acrilonitrilo, hoja de aluminio/policlorotrifluoroetileno.

10

15

25

30

35

40

45

50

60

Procedimiento de uso: en una realización, una formulación de comprimido bucal/sublingual de acuerdo con la invención es útil en el tratamiento de dolor irruptivo por cáncer severo en pacientes con cánceres que son ya tolerantes a la terapia con opioides para su dolor por cáncer persistente subyacente. Esta terapia está diseñada para permitir que el paciente con cáncer se auto-administre el tratamiento. El régimen de tratamiento comienza colocando un comprimido sublingual de 200 μ g de fentanilo debajo de la lengua y dejándolo inamovible hasta que se disuelva, normalmente en el intervalo de 5 minutos, en cualquier momento que exista una aparición de dolor irruptivo. Dependiendo del nivel de tolerancia a opioides en cada paciente, pueden usarse otras concentraciones de dosificación en el tratamiento de cada paciente individual. El intervalo de concentración de dosificación puede ser desde 50 μ g hasta 5000 μ g.

EJEMPLO DE REFERENCIA I: ácido alendrónico

Los bisfosfonatos son potentes inhibidores de la reabsorción ósea y se usan en osteoporosis y enfermedad de Paget del hueso. Por tanto se usan en el tratamiento de metástasis ósea e hipercalcemia de cánceres. Los bisfosfonatos más comúnmente usados son ácido alendrónico, ácido clodrónico y ácido etidrónico. Las realizaciones tal como se proporcionan en el presente documento tienen varias ventajas con respecto a las terapias con bisfosfonatos actuales. En primer lugar, la terapia actual es un comprimido administrado por vía oral o mediante inyección IV. La administración oral está asociada con varios efectos secundarios graves incluyendo esofagitis, erosiones y ulceraciones esofágicas, dispepsia, diarrea, dolor abdominal y úlceras pépticas. Además, la biodisponibilidad oral es muy baja, en el intervalo del 0,4% al 0,7% para ácido alendrónico y desde el 1% al 6% para ácidos clodrónico y etidrónico. Cuando se administran con alimentos, la biodisponibilidad puede reducirse significativamente incluso hasta el nivel de ser insignificante. Para el ácido alendrónico, la dosificación diaria usual es de 5 mg a 10 mg para osteoporosis y la dosificación para la enfermedad de Paget es aproximadamente de 40 mg por día. Este ejemplo de referencia proporciona, en una realización, un comprimido sublingual/bucal que está diseñado para disolverse rápidamente debajo de la lengua. Esto evita los efectos secundarios potencialmente graves y la baja y errática biodisponibilidad observada a partir de la administración oral.

En una realización, un comprimido sublingual/bucal de ácido alendrónico de 100 µg de concentración tiene un peso total de aproximadamente 50 mg, y dimensiones nominales de aproximadamente 0,55 cm de diámetro y un espesor de aproximadamente 0,15 cm. El agente farmacéutico iónico en este ejemplo es ácido alendrónico combinado con la especie lipófila ácido oleico. El ácido alendrónico tiene un grupo funcional amina además de grupos funcionales ácidos además de grupos funcionales ácidos. La proporción molar entre estas dos especies en este ejemplo es al menos aproximadamente 1:1. Sin embargo, puesto que el ácido alendrónico contiene dos grupos ácido fosfórico, puede necesitar una amina o amida lipófila, en este ejemplo hexetidina. La proporción molar es al menos aproximadamente 1:1 pero puede aumentarse hasta aproximadamente 2:1. En ciertas realizaciones, la LA puede requerir el uso de un disolvente para estabilizar o solubilizar la LA, por ejemplo, oleato de etilo y polietilenglicol 400. Las realizaciones se describen en el presente documento. La LA o el solvato de LA puede requerir el uso de un adsorbente/absorbente para convertirla en un polvo fluido adecuado para su uso en la preparación de comprimidos por compresión directa. En una realización, el adsorbente es una sílice. Para fabricar un comprimido compresible directamente, de disgregación rápida pueden necesitarse otros excipientes. En una realización, el diluyente es el excipiente de preparación de comprimidos por compresión directa soluble en agua, manitol. Para romper

rápidamente el comprimido en pedazos tras la administración se usa un disgregante. En una realización, el disgregante es glicolato sódico de almidón. En una realización, el comprimido lubricante es estearilfumarato de sodio. En la tabla IV se proporcionan varias realizaciones.

TABLA IV

Formulaciones de comprimido sublingual/bucal de ácido alendrónico de 100 μg				
COMPONENTE	CANTIDAD (mg/comprimido)	CANTIDAD (mg/comprimido)	CANTIDAD (mg/comprimido)	CANTIDAD (mg/comprimido)
	Realización 1	Realización 2	Realización 3	Realización 4
Ácido alendrónico	0,10	0,10	0,10	0,10
Ácido oleico	0,12	0,13	0,13	0,13
Hexetidina	-	0,27	0,27	0,27
Oleato de etilo	-	-	5,00	-
Polietilenglicol 400	-	-	-	5,00
Sílice	0,13	0,35	4,00	4,00
Manitol	47,65	47,16	38,51	38,51
Glicolato sódico de almidón	1,50	1,50	1,50	1,50
Estearilfumarato de sodio	0,50	0,50	0,50	0,50
Peso del comprimido total	50,00	50,00	50,00	50,00

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

5

20

25

El procedimiento de fabricación para esta realización de comprimido sublingual/bucal puede ser cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica incluyendo, pero no se limita a, la adición de la LA o el solvato de LA de ácido alendrónico a comprimidos prefabricados, compresiones en frío con cargas inertes y aglutinantes, combinaciones de compresión de comprimidos directa, combinaciones de polvos directas, granulaciones en húmedo o en seco, moldeado, co-fusión, liofilización, microencapsulación, criodesecación, congelación por pulverización, secado por pulverización, esferonización, triturados, preparación de trociscos, estratificación de polvo, granulación, encapsulación. Un procedimiento de fabricación a modo de ejemplo se describe a continuación y se representa esquemáticamente en la figura 5.

ETAPA 1: mezclar ácido alendrónico, ácido oleico y cualquier otra especie lipófila o disolventes juntos para formar una disolución.

ETAPA 2: combinar la LA o el solvato de LA de ácido alendrónico con sílice hasta homogeneidad para formar una combinación de vehículo de sílice.

ETAPA 3: añadir la combinación de vehículo de sílice a manitol y glicolato sódico de almidón y mezclar hasta homogeneidad para formar una combinación adicional.

ETAPA 4: añadir estearilfumarato de sodio a la combinación adicional y combinar hasta que esté bien lubricada para formar una combinación lubricada.

ETAPA 5: comprimir la combinación lubricada para obtener comprimidos usando herramientas de redondeo de 7/32 pulgadas.

Procedimiento de envasado: los comprimidos sublinguales/bucales pueden envasarse de tal manera que ayude a mantener la estabilidad. Los procedimientos y materiales de envasado a modo de ejemplo incluyen envasado en blíster en un laminado de hoja de aluminio/hoja de aluminio, hoja de aluminio/acrilonitrilo, hoja de aluminio/policlorotrifluoroetileno.

Procedimiento de uso: en una realización, una formulación de comprimido bucal/sublingual de acuerdo con este ejemplo de referencia es útil en el tratamiento de osteoporosis y enfermedad de Paget del hueso. Puede usarse también en el tratamiento de metástasis ósea e hipercalcemia de cánceres. En una realización, el régimen de tratamiento comienza colocando un comprimido sublingual de 100 µg de ácido alendrónico debajo de la lengua y dejándolo inamovible hasta que se disuelva, normalmente en el intervalo de 5 minutos. El tratamiento se administra una vez al día. El intervalo de dosificación para esta realización puede ser de 50 µg a 1000 µg.

EJEMPLO DE REFERENCIA II: ácido clorazépico

El ácido clorazépico es una benzodiacepina usada principalmente para el tratamiento de la ansiedad, terapia adjunta para epilepsia y síndrome de abstinencia de alcohol. Se administra por vía oral, por vía intravenosa y por vía intramuscular. Por vía oral se administra normalmente en dosis dividida. Las realizaciones tal como se proporcionan en el presente documento tienen varias ventajas con respecto a las terapias actuales. Un paciente que se somete a abstinencia de alcohol mostrará normalmente síntomas de náuseas y vómitos. Cualquier terapia administrada por vía oral durante momentos de abstinencia de alcohol corre el riesgo de no ser eficaz ya que el vómito puede eliminar la dosificación. Además, para niños, pacientes geriátricos y debilitados puede ser difícil tragar un comprimido. Puesto que el ácido clorazépico se usa en el alivio de la ansiedad para pacientes ancianos y debilitados y también como terapia adjunta para epilepsia en niños, tener una forma farmacéutica conveniente que no requiera tragar un comprimido para la administración proporciona una mejora terapia. Otra terapia para la que se han usado benzodiacepinas es para ataques de pánico. El ácido clorazépico sublingual puede ser útil en el tratamiento de ataques de pánico, particularmente debido a su rápida aparición de acción. Los ataques de pánico y la agorafobia podrían evitarse mediante la administración del comprimido sublingual justamente antes de que el paciente se encuentre con una situación que sabe que induce tales ataques. Además, podría usarse en los primeros síntomas de un ataque debido a su rápida absorción y de ese modo interrumpir el ataque.

REALIZACIÓN A MODO DE EJEMPLO

20

25

30

10

15

En una realización, un comprimido sublingual/bucal de ácido clorazépico de 5,75 mg de concentración tiene un peso total de 100 mg, y dimensiones nominales de aproximadamente 0,64 cm de diámetro y un espesor de aproximadamente 0,20 cm. El agente farmacéutico iónico es ácido clorazépico combinado con la especie lipófila hexetidina. La proporción molar entre estas dos especies no es menor de aproximadamente 1:1. Esta LA puede requerir además el uso de un disolvente. La LA o el solvato de LA puede requerir el uso de un adsorbente/absorbente para convertirla en un polvo fluido adecuado para su uso en la preparación de comprimidos por compresión directa. Un adsorbente a modo de ejemplo para esta realización es una sílice. Para fabricar un comprimido compresible directamente, de disgregación rápida pueden necesitarse otros excipientes. En una realización, el diluyente es el excipiente de preparación de comprimidos por compresión directa soluble en agua, manitol. Para romper rápidamente el comprimido en pedazos tras la administración se usa un disgregante. En una realización, el disgregante es glicolato sódico de almidón. En una realización, el lubricante de comprimidos es estearilfumarato de sodio. En la tabla V a continuación se proporcionan varias realizaciones.

TABLA V

Formulaciones de comprim	do sublingual/bucal de 5,75 m	ng de ácido clorazépico

COMPONENTE	CANTIDAD	CANTIDAD	CANTIDAD
	(mg/comprimido)	(mg/comprimido)	(mg/comprimido)
	Realización 1	Realización 2	Realización 3
Ácido clorazépico	5,75	5,75	5,75
Hexetidina	6,25	6,25	6,25
Oleato de etilo	-	2,00	-
Polietilenglicol 400	-	-	2,00
Sílice	8,00	9,00	9,00
Manitol	76,00	73,00	73,00
Glicolato sódico de	3,00	3,00	3,00
almidón			
Estearilfumarato de sodio	1,00	1,00	1,00
Peso del comprimido total	100.00	100.00	100.00

35

40

Procedimiento de fabricación: el procedimiento de fabricación para esta realización de comprimido sublingual/bucal puede ser cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica incluyendo, pero no se limita a, la adición de la LA o el solvato de LA de ácido clorazépico a comprimidos prefabricados, compresiones en frío con cargas inertes y aglutinantes, combinaciones de compresión de comprimidos directa, combinaciones de polvo directas, granulaciones en húmedo o en seco, moldeado, congelación por pulverización, liofilización, criodesecación, microencapsulación, co-fusión, secado por pulverización, esferonización, triturados, preparación de trociscos, estratificación de polvo, granulación, encapsulación. Un procedimiento de fabricación se describe a continuación y se representa esquemáticamente en la figura 6.

45

- ETAPA 1: mezclar ácido clorazépico, hexetidina y cualquier otro disolvente juntos hasta que se prepara una disolución.
- ETAPA 2: combinar la LA o el solvato de LA de ácido clorazépico con sílice hasta homogeneidad.
- 50 ETAPA 3: añadir la combinación de vehículo de sílice de LA o solvato de LA de ácido clorazépico a manitol y

glicolato sódico de almidón y mezclar hasta homogeneidad.

ETAPA 4: añadir estearilfumarato de sodio a la combinación de la etapa 3 y combinar hasta que esté bien lubricada.

5

ETAPA 5: la combinación lubricada de la etapa 4 se comprime para obtener comprimidos usando herramientas de redondeo de 1/4 pulgadas.

Procedimiento de envasado: los comprimidos sublinguales/bucales pueden envasarse de tal manera que ayude a mantener la estabilidad. Los procedimientos y materiales de envasado a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, envasado en blíster en un laminado de hoja de aluminio/hoja de aluminio, hoja de aluminio/acrilonitrilo, hoja de aluminio/policlorotrifluoroetileno.

Procedimiento de uso: en una realización, una formulación de comprimido sublingual/bucal de acuerdo con este ejemplo de referencia es útil en el tratamiento de la abstinencia de alcohol, ansiedad o epilepsia. Esta terapia está diseñada para permitir que el paciente se administre la terapia sin tener que tragar la forma farmacéutica. El régimen de tratamiento típico comienza colocando un comprimido sublingual de 5,75 mg de ácido clorazépico debajo de la lengua y dejándolo inamovible hasta que se disuelva, normalmente en el intervalo de 5 minutos. Esto puede complementarse con comprimidos sublinguales adicionales durante el día, normalmente tres veces al día; sin embargo, en ciertos regímenes de tratamiento puede administrarse un comprimido en la noche. Para ataques de pánico y agorafobia, el paciente puede administrarse el comprimido sublingual justamente antes del encuentro con una situación que induce a pánico o en la aparición de un ataque. El intervalo de dosificación para esta realización puede ser de 2 mg a 12 mg de ácido clorazépico.

25 Bibliografía

30

40

50

M. Trotta, E. Urazio, E. Peira y C. Pulitano, "Influence of ion pairing on topical delivery of retinoic acid from microemulsions", J. Control Release, 2003, vol. 86, pág. 315-321.

Beckett y Hossie: Buccal Absorption of Drugs, in Handbook of Experimental Pharmacology, ed. B. B. Brodie and J. R. Gillette; Springer-Verlag, Berlín (1971). capítulo 3.

H.R. Leipold y E. Quadros: Nicotine Permeation Through Buccal Cultures. en Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., Controlled Release Society, 20 (1993), 242-243

R.M. Diamond, "Aqueous solution behavior of large univalent ions. A new type of ion-pairing", J. Physic. Chem. vol. 39 (1967), pág. 2513-2517.

35 Pomerleau Ann. Behav. Med. 1998, vol. 36, pág. 158-163.

D. Quintanar-Guerrero, E. Allemann, H. Fessi y E. Doelker, "Applications of the ion-pair Concept to Hydrophilic Substances with Special Emphasis on Peptides", Pharm. Res., 1997, vol. 14, n.º 2, pág. 119-127.
G. L. Amidon, H. Lennemas, V. P. Shah, J.R. Crison, "A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug

G. L. Amidon, H. Lennemas, V. P. Shah, J.R. Crison, "A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability", Pharm. Res. 1995, vol. 12, n.º 3, pág. 413-420.

T. Hatanaka, T. Kamon, S. Morigaki, K. Katayama, T. Koizumi, "Ion Pair Skin Transport of a Zwitterionic Drug, Cephalexin", J. Control Res. 2000, vol. 66, pág. 63-71.

C. Valenta, U. Siman, M. Kratzel, J. Hadgraft, "The Dermal Delivery of Lignocaine: Influence of Ion Pairing", Inter. J. of Pharm. 2000, vol. 197, pág. 77-85.

S. Megwa, S. Cross, M. Whitehouse, H. Benson, M. Roberts, "Effect of Ion Pairing with Alkylamines on the Invitro Dermal Penetration and Local Tissue Disposition of Salicylates", J. Pharm. Pharmacol. 2000, vol. 52, n.º 8, pág. 929-940.

R. Neubert, "Ion Pair Transport Across Membranes", Pharm. Res. 1989, vol. 6, n.º 9, pág. 743-747.

M. Gallarate, M. Gasco, M. Trotta, P. Chetoni, M. Saettone, "Preparation and Evaluation In vitro of solutions and O/W microemulsions Containing Levobunolol as Ion-Pair", Intern. J. of Pharm. 1993, vol. 100, pág. 219-225.

Prospecto para COMMIT® (pastilla para chupar de nicotina polacrilex) GlaxoSmith Kline Consumer Healthcare, L.P.

Prospecto para ACTIQ® (citrato de fentanilo oral transmucosa) Cephalon, Inc..

Prospecto para EPIPEN® (auto-inyector de epinefrina) Dey,

55 S. Senel, A. Hincal, "Drug Permeation Enhancement via Buccal Route: Possibilities and Limitations", J. of Control Rel. 2001, vol. 72, pág. 133-144.

"Oral transmucosal drug dosage using solid solution", Oct. 1999 P# 6.264.981

Patente estadounidense n.º 5.662.920

Patente estadounidense n.º 6.630.498 M. Gudipati et al Oct, 2003

Patente estadounidense n.º 6.264.981 Zhang et al. 7/2001

Patente estadounidense n.º 5.132.114

Patente estadounidense n.º 5.354.560

Patente estadounidense n.º 5.449.521

Patente estadounidense n.º 5.711.961

65 Documento WO 03/055486 A1 Lindell et al., 7/2003.

6.248.760 P. Wilhelmsen, 6/2001

- 5.373.022 .M. Fawzi et al 9/1992.
- 4.816.247 N. Desia et al 3/1989.
- 5.374.645 T. Kurihara-Bergstrom et al., 12/1994.
- 6.479.540 P. Constantinides *et al.*, 11/2002. 6.395.713 L. Beigelman, *et al.*, 5/2002.
- 5
 - A. Gennaro (Ed.), Remingtons: The Science and Practice of Pharmacy, 20a edición, 2000, Lippincott Williams &Wilkins, Baltimore, MD
 - S. Sweetman (Ed.) Martindale the Complete Drug Reference, 33^a edición, 2002, Pharmaceutical Press, Londres.
 - L. Murray (Ed.), Physicians Desk Reference, 58^a edición, 2004, Thomson, Montvale, NJ.
- 10 D. Nissen (Ed.), Mosby's Drug Consult, 2003, Elsevier Science, St. Louis, Missouri.

REIVINDICACIONES

- 1. Una composición farmacéutica que comprende:
- (a) un agente farmacéutico ionizable unido por hidrógeno o apareado por iones a una o más especies lipófilas complementarias, formando de ese modo una asociación lipófila (LA), donde el agente farmacéutico ionizable tiene un grupo funcional básico y la especie lipófila es ácido oleico:
 - (b) un vehículo donde el vehículo es una sílice o una celulosa microcristalina silicificada y donde la LA se adsorbe o se absorbe en el vehículo;
- 10 (c) un excipiente soluble en agua; y

5

donde la composición farmacéutica se formula en una forma farmacéutica transmucosa y donde dicha forma farmacéutica es un comprimido bucal o comprimido sublingual.

- 15 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un disolvente que tiene una constante dieléctrica menor que la del agua, donde la LA se solvata en el disolvente para formar una LA solubilizada y donde la LA solubilizada se adsorbe o se absorbe en el vehículo.
- 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, donde el disolvente es etanol, acetato de etilo, alcohol isopropílico, triacetina, citrato de trietilo, citrato de tributilo, un polietilenglicol, propilenglicol, bisabolol, glicerina, aceite mineral, oleato de etilo, un éster de ácido graso, escualeno, un aceite animal, un aceite vegetal, un aceite vegetal hidrogenado, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, glicofurol, un terpeno, un aceite esencial, un alcohol, un poliol o un fluido de silicona.
- 4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde el excipiente soluble en agua es un azúcar, poliol, alcohol, sacárido, polisacárido, glicerina, propilenglicol, etanol, alcohol isopropílico, acetato de etilo, triacetina, citrato de trietilo, citrato de tributilo, un dextrato, dextrina, dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa, eritritol, maltosa, maltitol, maltodextrina, polidextrosa, trehalosa, manitol, polietilenglicol, sorbitol, sacarosa o xilitol.
- 30 5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la proporción molar de especie lipófila con respecto a agente farmacéutico ionizable es al menos aproximadamente 1:1.
- 6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agente farmacéutico es un agente antihipertensor, analgésico, antidepresivo, agonista opiáceo, anestésico, antiarrítmico, antiarríttico, antiespasmódico, inhibidor de ACE, descongestivo, antibiótico, antihistamínico, antianginoso, diurético, agente anti-hipotensor, agente antiparkinsoniano, broncodilatador, agente oxitócico, anti-diurético, anti-hiperglucémico, agente antineoplásico y/o inmunosupresor, antiemético, antiinfeccioso, antifúngico, antiviral, antimuscarínico, agente antidiabético, agente antialérgico, ansiolítico, sedante, antipsicótico, agente modulador óseo, agente cardiovascular, fármaco reductor del colesterol, antipalúdico, antiepiléptico, antihelmíntico, agente anti-tabaquismo, antitusivo, expectorante, mucolítico, descongestivo nasal, dopaminérgico, agente gastrointestinal, relajante muscular, bloqueador neuromuscular, parasimpatomimético, prostaglandina, estimulante, anoréctico, agente tiroideo o antitiroideo, hormona, agente antimigraña, antiobesidad y/o agente antiinflamatorio no esteroideo.
- La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agente farmacéutico es dihidroergotamina, fentanilo, sufentanilo, lidocaína, alfentanilo, lofentanilo, carfentanilo, pentobarbital, buspirona, ergotamina, bisfosfonato, ácido alendrónico, nalbufina, bupropion, metformina, dietilcarbamazina, tramadol, heparina o un derivado de heparina, amoxicilina, gabapentina, econazol, aspirina, prostaglandina, metisergida, ergonovina, endorfinas, encefalinas, oxitocina, opioides, heparina y sus derivados, ácido clorazépico, barbiturato, albuterol, atropina, escopolamina, selegilina, timolol, nicotina, cocaína, novocaína, anfetaminas, cafeína, metilfenidato, clorpromazina, quetamina, epinefrina, estropipato, naloxona, naltrexona, furosemida, labetalol, metoprolol, nadolol, isoproterenol, terbutalina, sumatriptán, bupivacaína, prilocaína, loratadina, clorfeniramina, clonidina o tetracaína.
 - 8. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agente farmacéutico es nicotina.
- 9. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un agente de tamponamiento, colorante, aroma, disolvente, codisolvente, agente de recubrimiento, aglutinante, diluyente, vehículo, disgregante, antiapelmazante, lubricante, agente opacificante, humectante, agente granulador, agente gelificante, agente de pulimento, agente de suspensión, agente edulcorante, anti-adherente, conservante, agente emulsionante, antioxidante, agente de levigación, plastificante, tensioactivo, agente de tonicidad, agente de viscosidad, agente entérico, recubrimiento entérico, agente o recubrimiento de liberación controlada, cera, agente humectante, agente espesante, base para supositorio, agente endurecedor, agente estabilizante, agente solubilizante, agente secuestrante, base para pomada, vehículo oleaginoso, agente formador de película, aceite esencial, emoliente, potenciador de la disolución, agente dispersante o crioprotector o combinación de los mismos.
- 10. Un procedimiento de fabricación de una forma farmacéutica transmucosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende: mezclar un agente farmacéutico ionizable con una o más especies lipófilas

complementarias para formar una asociación lipófila (LA); y formular la LA en una forma farmacéutica transmucosa, donde el mezclado se realiza en condiciones tales que el agente farmacéutico ionizable se une por hidrógeno o se aparea por iones con la especie lipófila complementaria, y que comprende además mezclar un vehículo con la LA, donde la LA se adsorbe o se absorbe en el vehículo.

5

10

11. Una forma farmacéutica transmucosa, donde dicha forma farmacéutica es un comprimido bucal o comprimido sublingual, fabricada mediante mezclado de un agente farmacéutico ionizable con una o más especies lipófilas complementarias para formar una asociación lipófila (LA), donde el agente farmacéutico ionizable tiene un grupo funcional básico y la especie lipófila es ácido oleico, donde el mezclado se realiza en condiciones tales que el agente farmacéutico ionizable se une por hidrógeno o se aparea por iones con la especie lipófila complementaria, y que comprende además mezclar un vehículo con la LA, donde la LA se adsorbe o se absorbe en el vehículo y donde el vehículo es una sílice o una celulosa microcristalina silicificada.

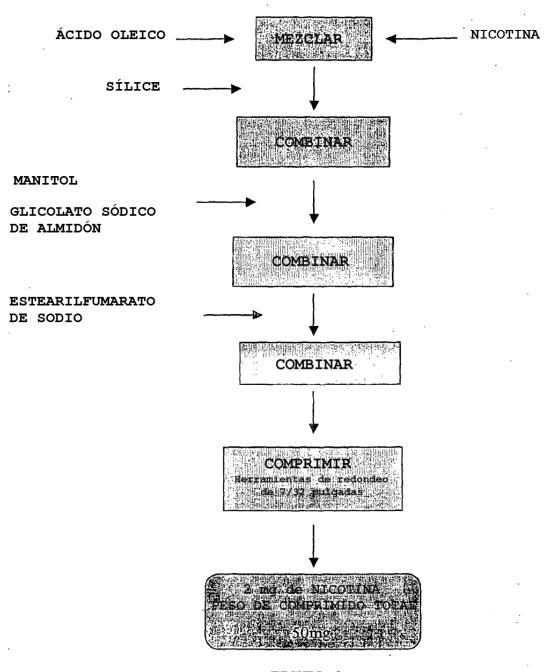


FIGURA 1

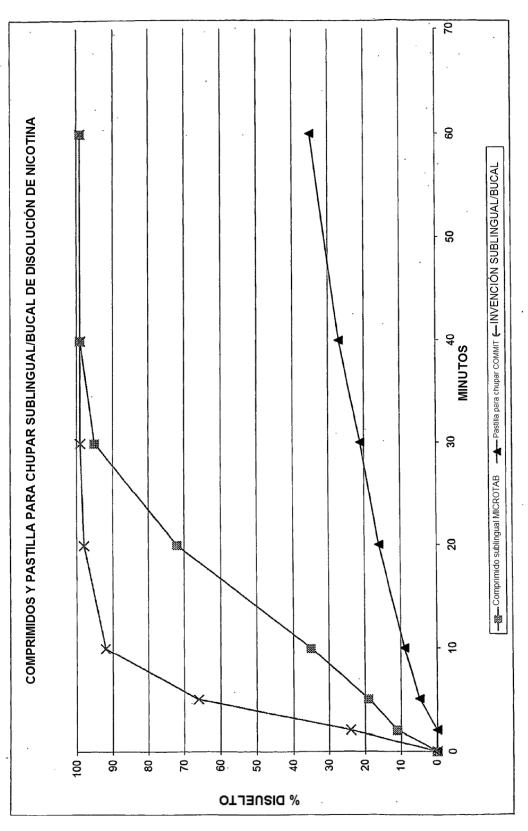
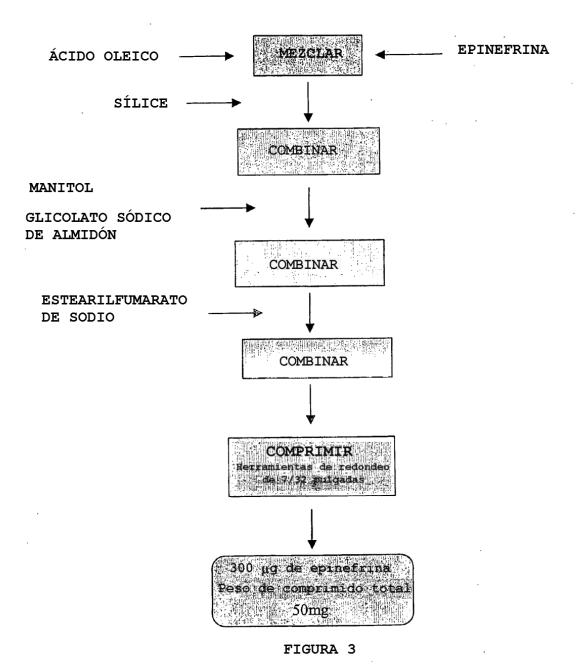
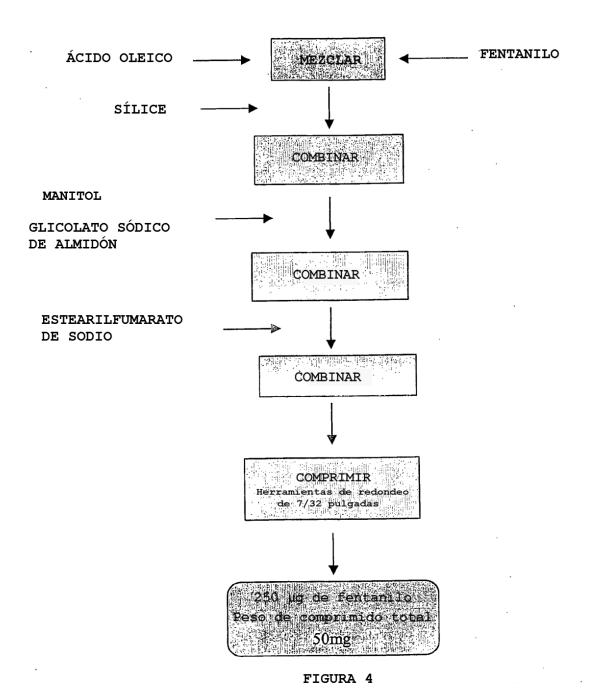
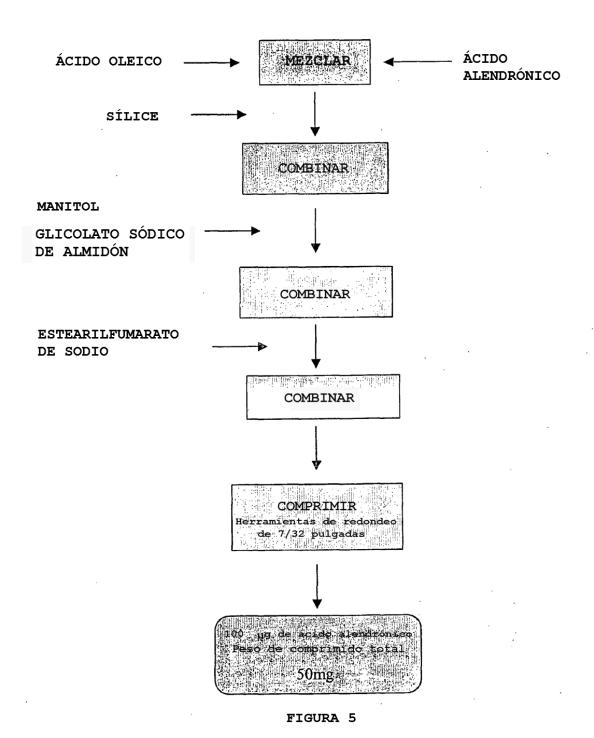


FIGURA 2



24





26

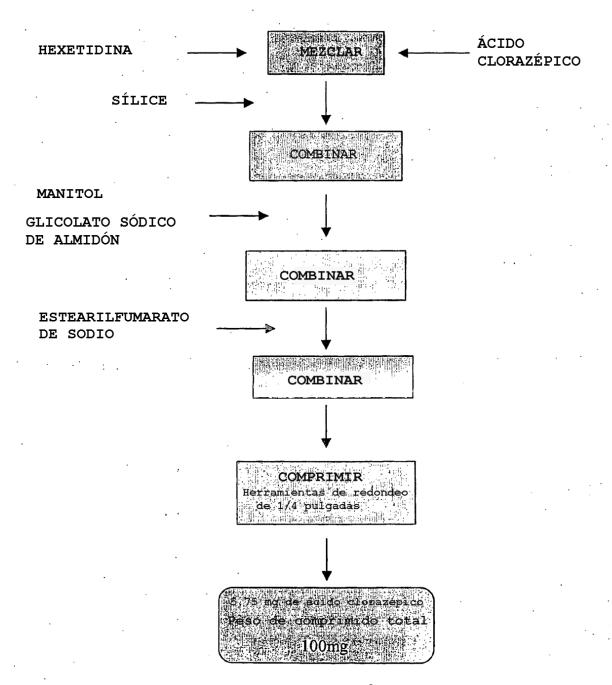


FIGURA 6