

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 930**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.1999 E 05077875 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 1652518**

54 Título: **Composición farmacéutica para administración sublingual**

30 Prioridad:

24.09.1998 SE 9803240

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

13.12.2013

73 Titular/es:

**OREXO AB (100.0%)
BOX 303
751 05 UPPSALA, SE**

72 Inventor/es:

**PETTERSSON, ANDERS y
NYSTRÖM, CHRISTER**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 433 930 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica para administración sublingual

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de acción rápida para la administración sublingual de un principio farmacéutico, un método para preparar tal composición y el uso de tal composición en el tratamiento de trastornos agudos.

10

Antecedentes de la invención

Los trastornos graves y/o agudos son una causa común del tratamiento de emergencia u hospitalización. Uno de los trastornos más comunes de este tipo es agudo o con irrupción del dolor. En pacientes de cáncer, el dolor es tratado generalmente con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) y opiatos a solas o en combinación. Los opioides que requieren pacientes con dolor por cáncer normalmente son opioides de liberación lenta (morfina de liberación lenta o quetobemidona o fentanil transdérmico). Una característica del dolor de cáncer son los períodos de analgesia inadecuada (irrupción del dolor) debido al incremento de la actividad física del paciente. Sin embargo, el tratamiento de la irrupción del dolor administrando durante más tiempo dosis contingentes de analgésicos de acción larga causa efectos secundarios adversos como una sedación excesiva, náuseas y estreñimiento.

20

Otros trastornos y estados que requieren tratamientos de acción rápida son: por ejemplo, edema pulmonar, reflujo gastroesofágico, insomnio y nefrolitiasis.

25

Las formulaciones disponibles actualmente de administración oral, rectal o sublingual tienen tiempos de inicio relativamente largos o características de absorción irregulares que no son muy adecuadas para el control de trastornos agudos.

30

Los estados de dolor operatorio/postoperatorio o traumático/traumático así como el dolor debido a enfermedades graves (por ejemplo, infarto del miocardio, nefrolitiasis, etc.) se tratan con analgésicos opioides que son administrados parenteralmente (por vía intravenosa o intramuscular) para obtener un inicio rápido de analgesia. En tales casos, las alternativas orales de inicio rápido son de considerable interés terapéutico. También para el tratamiento de otros trastornos agudos, es de interés proporcionar compuestos terapéuticos de acción rápida que puedan administrarse de forma oral en lugar de parenteral o rectalmente.

35

Sin embargo, muchos principios farmacéuticamente activos que sería ventajosa su administración por vía oral, no son apropiados para ser ingeridos. Pueden ser inactivados, por ejemplo, por los líquidos gastrointestinales, tienen una acción lenta por su baja solubilidad en medio acuoso o son altamente susceptibles al metabolismo por enzimas gastrointestinales y tienen propiedades de absorción pobres como se ejemplifica para las hormonas de péptidos. Es por lo tanto preferible disponer que el componente activo sea tomado a través de las membranas mucosas de la cavidad oral. Aquí, se prefiere para la administración la vía sublingual. En esta administración, una unidad de dosis de la composición farmacéutica se coloca bajo la lengua, y el componente activo es absorbido a través de las membranas mucosas circundante. Sin embargo, con esta manera de administración, se conoce el riesgo de que el paciente trague el medicamento con la saliva.

40

45

Para el tratamiento del dolor agudo puede usarse fentanil, N-(1-fenetil-4-piperidil)-propioanilida o una de sus sales aceptables farmacéuticamente. Este compuesto es un agonista opioide y comparte muchos de los efectos farmacodinámicos de opiatos como la morfina y meperidina. Sin embargo, comparado con estos opiatos, el fentanil presenta poca actividad hipnótica, rara vez produce liberación de histamina y la depresión respiratoria es de vida más corta. El Fentanil está comercialmente disponible para uso intravenoso, intrabucal (pastilla transmucosal) y administración transdérmica.

50

Después de la administración parenteral de fentanil, la acción analgésica es más expedita y menos prolongada que la morfina y la meperidina. El principio de analgesia es rápido después de la administración intravenosa. El pico de analgesia se obtiene a los pocos minutos. Tras la administración transbucal mediante una pastilla, el consumo de la pastilla se completa generalmente a los 30 minutos y el pico de concentraciones en plasma aparece después de 20 minutos, como describen Farrar y colaboradores, J. Natl. Cáncer. Inst., 1998, 90 (8), p. 611-616. La analgesia aparece de 5 a 15 minutos y los picos aproximadamente de 20-50 minutos. Aunque esto es una mejora frente a la administración oral para absorción gastrointestinal, un inicio más rápido de la analgesia sería de un beneficio considerable al paciente. Además, el paciente traga cantidades considerable de fentanil administrado en pastilla. Esto no es deseable y da como resultado en una administración de cantidades excesivas del fármaco, lo que puede aumentar los efectos secundarios.

55

60

Objetivos de la invención

65

Es un objetivo de la invención proporcionar el tratamiento de trastornos agudos mediante administración por vía oral

de por lo menos un principio farmacéuticamente activo en una forma que aumente los niveles en plasma eficaces farmacológicamente de dicho principio o principios poco tiempo después de la administración.

5 Es otro de los objetivos de la invención proporcionar una composición farmacológicamente apropiado para este propósito.

Un objetivo adicional de la invención es proporcionar un método para hacer tal composición.

10 Es un objetivo adicional proporcionar un método de fabricación de un medicamento para la administración sublingual que contiene una dosis efectiva fisiológicamente de al menos un compuesto activo útil en el tratamiento de trastornos agudos.

Descripción del dibujo

15 La figura única del dibujo muestra el resultado de una prueba de biodisponibilidad del principio activo en una composición de acuerdo con la invención. Es un diagrama de la concentración en plasma del principio frente el tiempo después de la administración.

Sumario de la invención

20 De acuerdo con la invención se proporciona una composición farmacéutica bioadhesiva o mucoadhesiva para el tratamiento de trastornos agudos mediante administración sublingual que comprende una mezcla ordenada de micropartículas prácticamente exentas de agua y al menos de un principio farmacéuticamente activo adherido a las superficies de partículas portadoras, siendo dichas partículas considerablemente mayores que las micropartículas y
25 siendo esencialmente solubles en agua, y un principio promotor de bioadhesión o mucoadhesión presente en las superficies de dichas partículas portadoras. El tratamiento peroral de trastornos agudos comprende la administración sublingual de una mezcla ordenada que contiene una cantidad efectiva farmacológica de al menos un principio activo farmacéuticamente. Dicho principio o principios son administrados de forma sublingual en combinación con un compuesto promotor de bioadhesión y mucoadhesión.

30 Además, de acuerdo con la invención, también se proporciona una composición farmacéutica de dosis simple para administración sublingual, que comprende una cantidad efectiva farmacológica de al menos un principio activo farmacéuticamente. Dicha composición también contiene un compuesto promotor de bioadhesión y mucoadhesión. Esta composición reduce la absorción errática del fármaco por vía de la ingesta de saliva y permite la administración de
35 pequeñas cantidades de dicho principio o principios. Por tanto, reduce considerablemente el riesgo de los efectos secundarios en el paciente así como la variación entre los pacientes de la respuesta terapéutica. Por esta razón el riesgo de la acumulación del medicamento se reduce, lo que hace a la preparación farmacéutica mucho más adecuada para dosis repetidas en pacientes que sufren trastornos agudos.

40 La cantidad de principio activo o principios contenidos en la composición farmacéutica de la invención son obviamente dependientes de varios factores, que están siendo evaluados por los médicos. Entre los factores pueden ser mencionados el principio específico usado y el tipo de trastorno a ser tratado, el estado médico del paciente y otros.

45 Cuando el fentanil se usa para el tratamiento de dolores agudos o irrupción del dolor, la composición de la invención debe contener del 0,05 hasta el 20 por ciento en peso de fentanil o una de sus sales aceptables farmacéuticamente. Preferentemente, la composición contiene del 0,05 al 5 por ciento en peso de fentanil, y particularmente del 0,1 al 1 por ciento en peso. Los contenidos también pueden expresarse como la cantidad de fentanil en una unidad de dosis de la composición, como una pastilla. En este caso, la unidad de dosis contiene de 0,05 a 20 mg, y preferentemente 0,1 a 5
50 mg de fentanil. Cuando el Fentanil se usa en forma de una sal, estos porcentajes y las cantidades en consecuencia deben ser recalculadas.

Además, de acuerdo con la invención, la composición sublingual comprende una mezcla ordenada de uno o más sustancias portadoras bioadhesivas y mucoadhesivas fundidas con el principio farmacéuticamente activo o los principios en forma de partículas finas.

55 Se prefiere formular la composición de acuerdo con la invención usando tecnología para la formulación de composiciones de mezcla ordenadas con formulaciones de rápida disolución reveladas en la Patente Europea EP 0 324 725. En estas composiciones, el fármaco en un estado finamente dispersado cubre la superficie de las partículas portadoras considerablemente más grande. Tales compuestos se desintegran rápidamente en el agua dispersando así
60 su contenido de partículas de fármaco microscópicas.

Sin embargo, esta técnica anterior emplea una mezcla ordenada de disolución rápida del fármaco que según se ha informado hasta ahora solamente es apropiada en terapias orales de fármacos convencionales, por ejemplo, para formulaciones de dosis sólidas que se tragan. Para tales preparaciones, la disolución de las partículas del fármaco
65 tiene lugar en el estómago, por ejemplo, en un ambiente donde existe un volumen relativamente grande de líquido que puede disolver las partículas de fármaco. En la literatura completa anterior a la técnica, la prueba de disolución de

mezclas ordenadas se realiza en un volumen de agua mayor, normalmente mayor de 1 litro. La posibilidad de usar mezclas ordenadas para la administración sublingual, donde el volumen de líquido disponible como solvente se limita a pocos mililitros, no ha sido considerado como un enfoque viable. Lo que por lo tanto es inesperado es que la forma actual de una preparación en forma de dosis sólida y la ruta de administración den un resultado positivo y útil. En esta
 5 mezcla ordenada, el principio o principios activos tienen un tamaño de partícula medio por debajo de las 10 μm . Este tamaño es determinado sobre una base en peso, como se obtiene directamente por ejemplo, del análisis de tamizado en seco, como conocen los expertos en la técnica.

Un principio promotor de bioadhesión y mucoadhesión se añade a las partículas portadoras de acuerdo con la invención. El principio promotor de bioadhesión y mucoadhesión es efectivo al hacer que el principio o los principios
 10 activos se adhieran a la mucosa oral y puedan tener las propiedades de hincharse y dilatarse, además en contacto con el agua, y por lo tanto la pastilla o partículas portadoras se desintegran cuando se mojan con la saliva. El principio promotor de bio/mucoadhesión tiene entonces que estar presente sobre la superficie de las partículas portadoras, pero puede estar también presente dentro de estas partículas, como se describe más adelante.

La expresión "mucoadhesión" pretende denotar una adherencia para membranas mucosas que son cubiertas por mucosidad, como las de la cavidad oral, mientras que la expresión "bioadhesión" es una adherencia a superficies biológicas más en general, que incluyen las membranas mucosas que no están cubiertas por mucosidad. Estas expresiones se superponen como definiciones, en general y puede usarse indistintamente, aunque generalmente la
 15 expresión "bioadhesivo" tiene un alcance más amplio. En la especificación actual y las reivindicaciones, las dos expresiones sirven para el mismo propósito con respecto a los objetos de la invención, lo que se ha expresado mediante el uso del término común "bio/mucoadhesión".

Las partículas portadoras contienen desde el 0,1 hasta el 25 por ciento en peso de compuesto promotor de bio/mucoadhesión, sobre la base de la composición total. En la práctica, ha sido encontrado que contenidos por debajo
 20 del 1 por ciento del peso provocan un efecto bio/adhesivo insuficiente. El rango preferente de contenido de principio promotor de bio/mucoadhesión es del 1 al 15 por ciento en peso.

Se prefiere que el principio promotor de bio/mucoadhesión sea una sustancia polimérica, preferentemente una sustancia con un peso molecular medio por encima de 5.000 (promedio en peso). El nivel de hidratación de la interfase del principio promotor de adhesión a la mucosa es importante para el desarrollo de la fuerza de bio/mucoadhesión. Por lo tanto, lo más rápido al hinchar el polímero, es la iniciación de la bio/mucoadhesión. La hidratación de compuestos bio/adhesivos de acuerdo con la invención también los hace útiles como mejoradores de la absorción.

Preferentemente, el tamaño de la partícula portadora es de 50 a 750 μm , y mejor de 100 a 600 μm . Aunque los tamaños de partícula fuera del rango indicado pueden ser usados en la práctica se han presentado dificultades en la preparación de formulaciones farmacéuticas de partículas con esos tamaños. El portador usado podría comprender cualquier sustancia que sea farmacéuticamente aceptable, altamente soluble en agua y pueda ser formulado en partículas adecuadas para incorporar un agente promotor de bio/mucoadhesión. Un número de estas sustancias son conocidas por los expertos en la técnica. Como ejemplos apropiados pueden mencionarse los carbohidratos, como
 35 azúcar, manitol y lactosa, o sales inorgánicas aceptables farmacéuticamente, como cloruro de sodio o fosfato de calcio.

Conforme con un aspecto en particular preferido de la invención, el portador también comprende un agente promotor de fragmentación. Un agente promotor de fragmentación significa un material frágil que es fácilmente aplastado o disuelto cuando una composición farmacéutica de la que forma parte se comprime en pastillas. Si el agente promotor de bio/mucoadhesión es también incorporado dentro del portador y se añade a la superficie del portador, las superficies adicionales del agente promotor de bio/mucoadhesión pueden exponerse por hidratación. Este efecto es especialmente pronunciado cuando el agente sirve como desintegrante. Manitol y lactosa han resultado ser
 45 particularmente apropiados como agentes promotores de fragmentación.

La adición de un agente tensioactivo para la composición es también una característica preferida de la invención. El efecto húmedo incrementado de la superficie del agente tensioactivo aumenta la hidratación de las partículas portadoras, lo que produce una iniciación más rápida de bio/mucoadhesión. El agente tensioactivo debe estar en una forma finamente dispersado e íntimamente mezclado con el principio o los principios activos. La cantidad de agente tensioactivo debe ser del 0,5 al 5 por ciento en peso de la composición, y preferentemente del 0,5 al 3 por ciento en peso.

Como ejemplos de agentes tensioactivos apropiados pueden mencionarse lauril sulfato de sodio, polisorbatos, sales del ácido biliar y mezclas de los mismos.

Diversos polímeros conocidos pueden ser usados como agentes promotores de bio/mucoadhesión. Además de su naturaleza polimérica, su habilidad de hincharse es importante. Por otro lado, es también importante que sean muy insolubles en agua. Su factor de hinchado por el volumen cuando están en contacto con el agua o la saliva debe ser al menos 10, mientras que un factor de al menos 20 es más apropiado. Ejemplos de agentes promotores de bio/mucoadhesión incluyen derivados de celulosa como hidroxipropilmetil-celulosa (HPMC), hidroxietil-celulosa
 65

(HEC), hidroxipropil-celulosa (HPC), metil-celulosa, hidroxietil-celulosa de etilo, carboximetil-celulosa y carboximetil-celulosa de sodio (NaCMC); derivados de almidón tales como almidón reticulado; polímeros acrílicos como carbomer y sus derivados (Polycarbofil, Carbopol[®], etcétera.); óxido de polietileno (PEO); quitosana (poli-(D-glucosamina)); polímeros naturales como gelatina, alginato de sodio, pectina; escleroglucano; goma de xantano; goma de guaracaro; poli-co-(éter metilvinílico/anhídrido maleico); y caramelosa reticulada. Combinaciones de dos o más polímeros bio/mucoadhesivo también pueden usarse. Más en general, cualquier agente fisiológicamente aceptable que muestre características bio/mucoadhesivas puede usarse con éxito para incorporarse en el portador. La bio/mucoadhesividad puede determinarse in vitro. Por ejemplo, de acuerdo con G. Sala y colaboradores, Proceed. Int. Symp. Contr. Release. Bioact. Mat. 16:420, 1989.

Algunas fuentes comerciales apropiadas de polímeros bio/mucoadhesivos representativos incluyen:

Carbopol[®] copolímero acrílico-BF Goodrich Chemical Co, Cleveland, 08, EE.UU.;
 HPMC - Dow Chemical Co., Midland, MI, EE.UU.;
 NEC (Natrosol) - Hercules Inc., Wilmington, DE., EE.UU.;
 HPC (Klucel[®]) - Dow Chemical Co., Midland, MI, EE.UU.;
 NaCMC - Hercules Inc. Wilmington, DE.. EE.UU.;
 PEO - productos químicos de Aldrich, EE.UU.;
 Alginato de sodio, Edward Mandell Co., Inc., Carmelo, NY, EE.UU.
 Pectina - BF Goodrich Chemical Co., Cleveland, OH, EE.UU..
 Ac-Di-Sol[®] (goma de celulosa modificada con una máxima hinchabilidad)-FMC Corp., EE.UU.;
 Actigum, -Mero-Rousselot-Satia, Baupte, Francia;
 Satiaxano - Sanofi BioIndustries, París, Francia;
 Gantrez[®] - ISP, Milán, Italia;
 Quitosana - Sigma, St. Louis, MS, EE.UU..

Dependiendo del tipo y la proporción del agente promotor de bio/mucoadhesión empleado, podrían variarse el porcentaje y la intensidad del agente usado. De acuerdo a uno de los aspectos de la invención, son preferidas las sustancias con una capacidad alta y rápida para hincharse.

Para que la composición farmacéutica de la invención actúe apropiadamente cuando se le añade un agente promotor de bio/mucoadhesión, este agente debe situarse en las superficies de las partículas portadoras. El agente promotor de bio/mucoadhesión puede mezclarse con las partículas portadoras de diferentes maneras. En una realización preferida de la invención, el principio promotor de bio/mucoadhesión con una calidad particulada fina se mezcla con el portador grueso durante un tiempo suficiente para producir una mezcla ordenada, donde las partículas más finas existen como partículas primarias discretas, adheridas a las superficies de las partículas portadoras. Por lo tanto, el agente promotor de bio/mucoadhesión se mezcla de la misma manera que el compuesto activo descrito en la Patente Europea No. 0 324 725.

En aún otra realización de la invención, el agente promotor de bio/mucoadhesión puede, además de su orientación periférica sobre las superficies de las partículas portadoras, también puede incorporarse dentro de las partículas portadoras de varias maneras. Por ejemplo, el portador finamente dispersado puede granularse, junto con un bio/mucoadhesivo dispersado finamente, en un líquido en el que el agente no se disuelve ni se hincha. En este caso, los constituyentes secos primero se mezclan y luego se humedecen con un líquido no disolvente/no hinchable como etanol absoluto. La masa resultante es granulada, por ejemplo forzándola a través de un filtro. Después se seca y se muele finamente. De manera alternativa, la masa húmeda puede secarse y luego granularse. Otra manera de producir las partículas portadoras de acuerdo con la invención es por disolución del agente portador en un solvente que no pueda disolver el agente promotor de bio/mucoadhesión o cause que se hinche, seguido por la adición o labio/mucoadhesión del agente promotor a la solución, la evaporación del solvente y la granulación del residuo. Otros métodos también son concebibles para los expertos. Sin tener en cuenta el método aplicado, una fracción de tamaño de grano apropiado del agente portador que contiene agente promotor de bio/mucoadhesión se prepara en una etapa final, por ejemplo, pasando las mezclas de partículas a través de un tamiz de un tamaño de malla apropiado, por ejemplo tamaño de malla de 35 a 170 U.S.

El agente promotor de bio/mucoadhesión tiene un tamaño de partícula entre 1 y 100 μm . Cuando las partículas de este agente se mezclan con las partículas portadoras para formar una mezcla ordenada, su tamaño disminuye dentro de la parte más baja del intervalo de tamaño, y adecuadamente está por debajo de las 10 μm . Cuando el agente promotor de bio/mucoadhesión se incluye en las partículas portadoras, su tamaño de partícula puede estar dentro de la parte superior del intervalo de tamaño.

La invención es dirigida particularmente a la administración de fármacos que son usados para el tratamiento de las afecciones médicas donde un efecto rápido y pasajero es deseable, como el dolor, el insomnio, las afecciones alérgicas y el edema pulmonar. Entre los ejemplos no restrictivos de estos fármacos podría mencionarse morfina (analgésico), fentanil (analgésico), alfentanil (analgésico), sufentanil (analgésico), buprenorfina (analgésico), pizotifeno (analgésico), sumatriptano (analgésico), indometacina (analgésico), sulindac (analgésico), diclofenaco (analgésico), quetorolac (analgésico), piroxicam (analgésico), tenoxicam (analgésico), ibuprofeno (analgésico),

naproxeno (analgésico), ketoprofeno (analgésico), butazolidina (analgésico), fenilbutazona (analgésico), diazepam (insomnio), oxazepam (insomnio), zopiclone (insomnio), zolpidem (insomnio), propiomazina (insomnio), valeriana (insomnio), levomepromazina (insomnio), ciclizina (alergia), cetirizina (alergia), terfenadina (alergia), acrivastina (alergia), fexofenadina (alergia) y furosemida (diurético).

5 Otros fármacos que benefician una absorción mejorada, y que pueden ser usados para afecciones médicas donde un inicio rápido de la acción es deseable, incluyen, sin ningún sentido restrictivo, varios péptidos y enzimas, tales como, péptidos de natriuréticos atriales (ANP, ANF, auriculín) (diuréticos), péptidos natriuréticos cerebrales (diuréticos),
10 inhibidores de agregación de plaquetas (anticoagulantes), estreptoquinasa (anticoagulante), heparina (anticoagulante), inhibidores de uroquinasa (anticoagulante), inhibidores renina (hipertensión), insulina (antidiabético) y péptido inductor de sueño (insomnio).

Ejemplos adicionales de fármacos donde la exposición al ácido gástrico tiene que ser evitada y donde la ingesta del fármaco activo que contiene saliva puede ser minimizada por medio de las propiedades bio/mucoadhesivas incluidas en la formulación actual, sin ningún sentido restrictivo, incluyen derivados de benzimidazol usados como H⁺, K⁺ e inhibidores de ATPasa (reducción de ácido gástrico), como omeprazol, pantoprazol, perprazol e lansoprazol. Otros inhibidores H⁺, K⁺ y ATPasa incluyen isotiocianato de alilo, trifluorperazina, bromuro de nolinio y fenocetina.

La invención es particularmente apropiada para la administración de fentanil y sus sales farmacológicamente aceptable, como el citrato o maleato, que no son fácilmente solubles en el agua. Las partículas de fentanil o sus sales tendrán un tamaño de partícula máximo adecuado de 24 µm, pero es preferible que no sea mayor de aproximadamente 10 µm. Se hace que el fentanil se adhiera a las partículas portadoras mezclando en seco los ingredientes durante un período de tiempo de suficiente duración. Este período de tiempo puede variar de acuerdo con el equipo de mezclado usado. Los expertos no tendrán ninguna dificultad en determinar por la experimentación el tiempo de mezclado apropiado para una combinación en particular de principio activo, agente promotor de bio/mucoadhesión y portador, usando un equipamiento de mezclado particular.

Otro aspecto preferido de la invención comprende la incorporación de un agente desintegrador en la composición de la invención. Tal agente acelerará la dispersión de las partículas portadoras. Ejemplos de agente desintegrador de acuerdo con la invención incluyen polivinilpirrolidona reticulada, almidón de carboximetilo, almidón natural, celulosa microcristalina, goma de celulosa, y mezclas de los mismos. Un contenido preferido del agente desintegrador es del 1 % hasta 10 % de la composición. Como puede verse, las definiciones del agente desintegrador y del agente promotor de bio/mucoadhesión se superponen en algo, y podría ser que ambas funciones sean realizadas por la misma sustancia. Sin embargo, es importante notar que estas dos categorías de excipientes no son equivalentes, y hay desintegrantes funcionando eficientemente que no poseen propiedades bio/mucoadhesivas, y viceversa.

Las mezclas ordenadas preparadas de acuerdo con la presente invención pueden incluirse en varios tipos de preparaciones farmacéuticas planeadas para la administración sublingual. Sin tener en cuenta la forma dada a las preparaciones, es importante que las preparaciones estén esencialmente libres de agua, ya que de su carácter promotor de bio/mucoadhesión resulta su hidratación prácticamente instantánea cuando entran en contacto con el agua o la saliva. La hidratación prematura disminuiría drásticamente las propiedades de promotor de mucoadhesión y produciría una disolución prematura de la sustancia activa.

Una composición farmacéutica para la ruta sublingual de administración preferente puede obtenerse mediante la combinación de una mezcla ordenada mencionada anteriormente con aditivos farmacéuticos convencionales y excipientes usados en la técnica para preparaciones sublinguales. Métodos de formulación apropiada son bien conocidos por los expertos; véase, por ejemplo, los formularios de dosis farmacéuticos: Pastillas. Volumen 1, 2ª Edición, Lieberman H A y colaboradores; Eds.; Marcel Dekker, Nueva York y Basel 1989, p.354-356, y literatura citada allí. Aditivos apropiados comprenden agentes portadores adicionales, conservantes, lubricantes, agentes deslizantes, desintegrantes, condimentos y pigmentos.

Por lo tanto, la invención proporciona una forma de dosis que es fácil y barata de fabricar, permite un incremento de sustancia activa rápido, proporciona un consumo rápido del principio o los principios activos a través de la mucosa oral y aumenta la absorción de sustancias normalmente poco solubles, como péptidos. Se proporciona el uso de una dosis baja de principio activo, soportando una acción de corta duración mientras permite esquema de dosis repetida para pacientes que necesitan tratamiento de los trastornos agudos recurrentes.

La invención será ilustrada en más detalle ahora por referencia a ejemplos que muestran realizaciones preferidas pero no limitantes.

60 Ejemplo 1. Preparación de comprimidos de desintegración rápida con propiedades promotoras de bio/mucoadhesión

Se preparó un lote de 1000 comprimidos de las siguientes composiciones: 81,5 g de manitol y 2,0 g de Ac-Di-Sol® (desintegrante y agente promotor de bio/mucoadhesión) se mezclan con aproximadamente 170 ml de etanol absoluto. La mezcla deshidratada es forzada a través de un tamiz de metal de un ancho de malla 1 mm y la fracción resultante, que tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 250 a 450 micras, se mezcla con 500 mg de fentanil

micronizado y con 1,0 g lauril-sulfato de sodio finamente pulverizado (agente tensioactivo) durante un período de 50 horas. La mezcla resultante se mezcló con 5,0 g de Avicel® Ph 101 y 10,0 g de alginato de sodio (desintegrante y agente promotor de bio/mucoadhesión) durante un período de 60 minutos. La mezcla resultante se compacta en comprimidos a una presión de compactación de 200 MPa, cada comprimido tiene un peso de 100 mg y contiene 0,5 mg de fentanil.

La velocidad de disolución de los comprimidos así producidos se estudió de acuerdo con USP XXIII (Método Paddle) a dos velocidades de agitación diferentes, 25 y 100 r.p.m.

Ejemplo 2. Preparación de comprimidos de desintegración rápida con propiedades promotoras de bio/mucoadhesión

Se preparó un lote de 1000 comprimidos de las siguientes composiciones: 91 g de manitol (calidad granular de un tamaño de partícula 250 a 450 µm) y 1,0 g de lauril sulfato de sodio y 500 mg de fentanil micronizado se mezclan en un mezclador V durante un período de 24 horas. Después de esto, 5,0 g de Avicel® Ph 101 y 2,0 g de Ac-Di-Sol® (aquí se usan ambos como desintegrantes y agente promotor de bio/mucoadhesión) se mezclan por 2 horas adicionales. Finalmente, se añaden 0,5 g de estearato de magnesio durante 2 minutos. La masa de comprimido resultante se compacta en comprimidos a una presión de compactación de 130 Mpa, Cada comprimido contiene 0,5 mg de fentanil.

El tiempo de desintegración se ensaya usando el equipo descrito en Ph. Eur. (última edición).

El tiempo de desintegración descubierto es menor que 15 segundos.

Para comparar, se prepararon también comprimidos de disolución rápida convencionales. Manitol seco con un tamaño de partícula de 250-450 micras se mezcla en seco con fentanil micronizado sin ninguna adición adicional. El tiempo de mezclado es de 50 horas. La mezcla resultante se compacta en comprimidos a una presión de compactación de 200 MPa, cada comprimido contiene 0,5 mg de fentanil.

Los resultados de esta investigación mostraban que la mezcla ordenada con propiedades bio/mucoadhesivas de acuerdo con la invención (ejemplo 1) tiene un porcentaje de disolución igual al de un comprimido de formulación de disolución rápida convencional. El comprimido se disuelve por completo a los 2 minutos. Además, la rápida desintegración encontrada para los comprimidos del ejemplo 2 es igual o mayor que para los comprimidos convencionales.

Ejemplo 3. Evaluación de la absorción en la administración sublingual

A un paciente que sufre dolor intercurrente debido al cáncer se le administran 400 µg de fentanil como un formulado de comprimido sublingual como se describe en el ejemplo 1. La concentración de fentanil en plasma se controló durante un tiempo de 240 minutos después de la administración y los resultados se muestran en la figura acompañante. Como se observa, la absorción de fentanil es rápida y alcanza un valor máximo después de 5 minutos. Esto muestra que preparaciones sublinguales de acuerdo con la invención provocan una absorción rápida del principio activo, aún cuando los volúmenes de líquido disponibles para la disolución en esta ruta de administración sean muy pequeños.

Ejemplo 4. Evaluación de propiedades bio/mucoadhesivas

Para la evaluación in vitro de la propiedades bio/mucoadhesivas en la formulación de acuerdo con la presente invención, se usa un método que permite la evaluación de propiedades promotoras bio/mucoadhesivas directamente sobre las formas de dosis terminadas (Sala, G.E. y colaboradores, Proceed. Int. Symp. Contr. Release Bioact. Mat. 16:420, 1989). La evaluación se basa en las mediciones de la circulación del agua para remover la sustancia activa de la membrana intestinal de un conejo. Una tira de mucosa de conejo es puesta horizontal en una cámara de temperatura controlada de 37 °C. El tejido se lava primero con volúmenes de agua predeterminados por medio de una bomba peristáltica. Compuestos precomprimidos de acuerdo con el ejemplo 1 (5-15 mg) se ponen sobre el tejido y se dejan allí durante 2 minutos para asegurar la disolución correcta. A esto le sigue una elusión con agua alimentada por una bomba peristáltica durante 10 minutos. Se enjuaga y el fentanil se recolecta y se determina su cantidad por radioinmunoensayo (RIA) para determinar los porcentajes de fentanil removidos. Pruebas siguientes son llevadas a cabo usando incrementos en el rango de flujo de elución. Los resultados se muestran en la Tabla 2; se indica el porcentaje de remoción a velocidades de flujo altas para:

A Una mezcla Bio/mucoadhesiva de acuerdo con la invención (Ejemplo 1);

B Una mezcla Bio/mucoadhesiva de acuerdo con la invención (Ejemplo 2);

C Una mezcla convencional para disoluciones rápidas que no contienen ningún agente promotor de bio/mucoadhesión.

Tabla 2

Velocidad de flujo (ml/min)	% fentanil removido		
	A	B	C
> 15	< 50	< 50	< 95

5 Ejemplo 5. Preparación de comprimidos de desintegración rápida para la administración de furosemida

Se preparan de acuerdo con el ejemplo 1 comprimidos de desintegración rápida con propiedades de biomucoadhesión para la administración sublingual, conteniendo, cada comprimido 20 mg de furosemida. Los comprimidos muestran un incremento rápido de furosemida y una absorción mejorada de furosemida a través de la mucosa oral en comparación con la formulación convencional peroral. Los preparados pueden ser usados para el tratamiento de edema pulmonar.

10 Ejemplo 6. Preparación de comprimidos de desintegración rápida para la administración de péptido natriurético atrial (ANP)

15 Se preparan de acuerdo con el ejemplo 1 comprimidos de desintegración rápida con propiedades biomucoadhesivas que además aumentan la absorción de moléculas grandes en la administración sublingual, conteniendo cada comprimido 0,7 mg de ANP. Los comprimidos muestran un incremento rápido de ANP y una absorción mejorada de ANP a través de la mucosa oral en comparación con la formulación convencional peroral. Los preparados pueden ser usados para el tratamiento de edema pulmonar.

20 Ejemplo 7. Preparación de comprimidos de desintegración rápida para la administración de omeprazol

25 Se preparan de acuerdo con el ejemplo 1 comprimidos de desintegración rápida con propiedades de biomucoadhesión para la administración sublingual, conteniendo cada comprimido 10 mg de omeprazol. Los comprimidos muestran un incremento rápido de omeprazole y una absorción mejorada de omeprazol a través de la mucosa, así como una ingesta reducido de omeprazol en la saliva, en comparación con la formulación convencional peroral. Los preparados pueden ser usados para el tratamiento de reflujo gastroesofágico.

30 Ejemplo 8. Preparación de comprimidos de desintegración rápida para la administración de diclofenaco

35 Se preparan de acuerdo con el ejemplo 1 comprimidos de desintegración rápida con propiedades de biomucoadhesión para la administración sublingual, conteniendo cada comprimido 50 mg de diclofenaco. Los comprimidos muestran un incremento rápido de diclofenaco y una absorción mejorada de diclofenaco a través de la mucosa oral en comparación con la formulación convencional peroral. El preparado puede ser usado para el tratamiento de las condiciones dolorosas como nefrolitiasis.

40 En la memoria descriptiva anterior, la presente invención se ha descrito con referencia a diferentes ejemplos y realizaciones preferidas. Sin embargo, para un experto en la materia, es evidente que el alcance de la invención no está limitado a estos ejemplos y realizaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica bioadhesiva y/o mucoadhesiva para el tratamiento de trastornos agudos mediante administración sublingual, que comprende una mezcla ordenada de micropartículas prácticamente exenta de agua de al menos un principio farmacéuticamente activo adherido a las superficies de partículas portadoras, siendo dichas partículas sustancialmente mayores que dichas micropartículas y siendo solubles en agua, y un agente promotor de bioadhesión y/o mucoadhesión presente en las superficies de dichas partículas portadoras.
- 10 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las micropartículas de dicho principio o principios activos tienen un diámetro medio basado en el peso menor de 10 μm .
- 15 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el diámetro medio por tamiz de las partículas portadoras es menor de 750 μm .
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el diámetro es de 100 a 600 μm .
5. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde las partículas portadoras constan de un material frágil que se fragmenta fácilmente cuando se comprime.
- 20 6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde las partículas portadoras contienen del 0,1 al 25 por ciento en peso de un agente promotor de biomucoadhesión sobre la base de la composición total.
- 25 7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde las partículas portadoras contienen del 1 al 13 por ciento en peso.
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en donde el agente promotor de bio/mucoadhesión se selecciona de entre un grupo que consta de polímeros acrílicos, derivados de celulosa, polímeros naturales que tienen propiedades bio/mucoadhesivas y mezclas de los mismos.
- 30 9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el agente promotor de bio/mucoadhesión se selecciona de entre un grupo que consta de derivados de celulosa y comprende hidroxipropilmetil-celulosa, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, carboximetil-celulosa de sodio, metil-celulosa, hidroxietil-celulosa de etilo, carboximetil-celulosa y goma de celulosa modificada, caramelsa reticulada, almidón modificado, polímeros acrílicos que comprenden carbomer y sus derivados; óxido de polietileno; quitosana; gelatina, alginato de sodio, pectina; escleroglucano; goma de xantano; goma de guaracaro; poli-co-(éter metilvinílico/anhídrido maleico); y mezclas de los mismos.
- 35 10. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que además consta de un agente tensioactivo aceptable farmacéuticamente en forma finamente dispersada e íntimamente mezclada con el principio o los principios activos.
- 40 11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el agente tensioactivo está presente en una cantidad del 0,5 al 5 por ciento de la composición.
- 45 12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la cantidad es del 0,5 al 3 por ciento en peso.
13. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 12, en donde el agente tensioactivo se selecciona de entre un grupo que consta de lauril-sulfato de sodio, polisorbatos, sales de ácido biliar y mezclas de los mismos.
- 50 14. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde las partículas portadoras comprenden un carbohidrato soluble en agua y farmacéuticamente aceptable y una sal inorgánica.
15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 14, en donde las partículas portadoras constan de al menos uno de los materiales manitol, lactosa, fosfato de calcio y azúcar.
- 55 16. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde las partículas portadoras contienen al menos un agente desintegrador farmacéutico que promueve la dispersión de las micropartículas del principio o los principios activos sobre la mucosa sublingual.
- 60 17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el agente desintegrador se selecciona de entre un grupo que consiste en polivinilpirrolidona reticulada, almidón carboximetilo, almidón natural, celulosa microcristalina, goma de celulosa y mezclas de los mismos.
- 65 18. Una composición de acuerdo con la reivindicación 16 o 17, en donde el agente desintegrador está presente en una cantidad del 1 al 10 por ciento en peso de la composición.

19. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para su uso en el tratamiento de trastornos agudos mediante administración sublingual.
- 5 20. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el principio activo es morfina, alfentanil, sufentanil, buprenorfina, pizotifeno, sumatriptano, indometacina, sulindaco, diclofenaco, cetorolaco, piroxicam, tenoxicam, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, butazolidina, fenilbutazona, ciclizina, cetirizina, terfenadina, acrivastina o fexofenadina.
- 10 21. Una composición de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el principio activo es alfentanil o sufentanil.
22. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el principio activo es furosemida, un péptido natriurético atrial o un péptido natriurético cerebral.
- 15 23. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el principio activo es un inhibidor de la agregación de plaquetas, estreptoquinasa, heparina o uroquinasa.
24. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el principio activo es un inhibidor de renina.
- 20 25. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el principio activo es insulina.
- 25 26. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el principio activo es un inhibidor de ATPasa H⁺, K⁺.
27. La composición de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el principio activo es omeprazol, pantoprazol, perprazol, lansoprazol, isotiocianato de alilo, trifluoroperazida, bromuro de nolinio o fenocimina.

