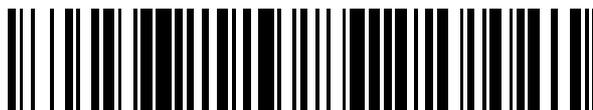


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 498 095**

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 10001408 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014 EP 2236133**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende fentanil para el tratamiento del cáncer o el dolor intercurrente o agudo mediante administración sublingual**

30 Prioridad:

**24.09.1998 SE 9803240**

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

**24.09.2014**

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 2 498 095 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 que comprende fentanil para el tratamiento del cáncer o el dolor intercurrente o agudo mediante administración sublingual

5

### Campo de la invención

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

10

### Antecedentes de la invención

Los trastornos graves y/o agudos son una causa común del tratamiento de emergencia o de 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 (morfinas 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 por la administración de dosis contingente a tiempo incrementado de analgésicos de acción larga causa efectos secundarios adversos como una sedación excesiva, náuseas, y estreñimiento.

15

20

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

25

Las formulaciones actuales disponibles, oral, rectal, o sublingual tienen características de absorción relativamente largas, irregular o de inicio no muy adecuadas para el control de trastornos agudos.

Las condiciones de dolor operativo/postoperativo o traumático/traumático también 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.

30

35

Sin embargo, muchos agentes activos farmacéuticamente que sería ventajosa su administración den forma 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 ser usado 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 intravenoso, intrabucal (pastilla transmucosal) y administración transdérmica.

50

Siguiendo la administración parenteral de fentanil, la acción analgésica es más expedita y menos prolongada que la morfina y meperidina. El principio de analgesia es rápido seguido a la administración intravenosa. El pico de analgesia se obtiene a los pocos minutos. Luego de la administración transbucal por una pastilla, el consumo de la pastilla está completo generalmente a los 30 minutos y el pico de concentraciones en plasma aparece después de los 20 minutos, como se describe por 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. Mientras ésta es una mejora sobre la administración oral por el consumo gastrointestinal, un inicio más rápido de la analgesia sería de un beneficio considerable al paciente. Además, cantidades considerable de fentanil administrado en pastilla son ingeridos por el paciente. Esto no es deseable y resulta en una administración de cantidades excesivas del fármaco, lo que puede aumentar los efectos secundarios.

55

60

Kunz y col. Severe episodic pain: Management with sublingual sufentanil, Journal of pain and symptom management, 1993, 8 (4) 189-190 describe la administración sublingual administración de 1 ml de disolución de fentanil (50 mg/ml) para el tratamiento del dolor episódico grave. La administración sublingual de 1 ml no fue factible ya que el paciente

65

no pudo mantener en su boca más de 0,5 ml sin tragar el líquido de forma refleja. Cuando el volumen administrado se reduce a 0,5 ml (25 mg de fentanil), no es posible controlar el dolor.

**Objetivos de la invención**

5 Es un objetivo de la invención proporcionar el tratamiento de trastornos agudos mediante administración por vía oral de por lo menos un agente activo farmacéuticamente en una forma que aumenta los niveles en plasma eficaces farmacológicamente de dicho agente o agentes a poco tiempo después de la administración.

10 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.

15 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**

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

**Sumario de la invención**

25 De acuerdo con esta divulgación, tratamiento peroral de trastornos agudos por la administración sublingual de una mezcla ordenada que comprende una cantidad efectiva farmacológica de al menos un agente activo farmacéuticamente. Dicho agente o agentes son administrados de forma sublingual en combinación con un compuesto promotor de bioadhesión y mucoadhesión.

30 Más aún de acuerdo con la invención, también se proporciona una composición farmacéutica de simple dosis para administración sublingual, que comprende de una cantidad efectiva farmacológica de al menos un agente activo farmacéuticamente. Dicha composición también contiene un compuesto promotor de bioadhesión y mucoadhesión.

35 Esta composición reduce la absorción errática del fármaco por vía de la ingesta de saliva y permite la administración de pequeñas cantidades de dicho agente o agentes. 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 disponible para dosis repetidas en pacientes que sufren trastornos agudos.

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

45 Cuando el fentanil es usado para el tratamiento de dolores agudos o irrupción del dolor, la composición de la invención debe contener de 0,05 hasta el 20 por ciento en peso de fentanil o una de sus sales aceptables farmacéuticamente. Preferentemente, la composición contiene desde 0,05 a 5 por ciento en peso de fentanil, y particularmente de 0,1 a 1 por ciento en peso. Los contenidos también pueden ser expresados 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

50 preferentemente 0,1 a 5 mg de fentanil. Cuando el Fentanil es usado en forma de una sal, estos porcentajes y las cantidades en consecuencia deben ser recalculadas.

Más adelante de acuerdo con la invención, la composición sublingual comprende una mezcla ordenada de uno o más sustancias portadoras bioadhesivas y mucoadhesivas fundidas con el agente activo farmacéuticamente o los agentes

55 en forma de partículas finas.

Se prefiere formular la composición de acuerdo con la invención con el uso de 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 finalmente dispersado cubre la superficie de las partículas portadoras considerablemente más grande. Tales compuestos se desintegran rápidamente en el agua dispersando así su contenido de partículas de fármaco microscópicas.

60

Sin embargo, esta técnica anterior emplea una mezcla ordenada de disolución rápida del fármaco que tiene reportado ser apropiada hasta ahora solamente en terapias oral de fármacos convencionales, por ejemplo, para formulaciones de dosis sólidas que se tragan. Para tales preparaciones, la disolución de las partículas del fármaco tiene lugar en el estómago, por ejemplo, en un ambiente dónde existe un volumen relativamente grande de líquido que puede disolver

65

las partículas de fármaco. En la literatura completa anterior a la técnica, la prueba de disolución de mezclas ordenadas se conduce en un volumen de agua mayor, normalmente que 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 que la forma actual de una preparación en forma de dosis sólida y la ruta de administración da resultado positivo y útil.

En esta mezcla ordenada, el agente activo o agentes tienen un tamaño de partícula medio por debajo de las 10  $\mu\text{m}$ . Este tamaño es determinado sobre una base en peso, como se obtiene directamente por ejemplo, del análisis tamizado seco, como se conoce por los expertos en la técnica.

Un agente promotor de bioadhesión y de mucoadhesión se añade a las partículas portadoras de acuerdo con la invención. El agente promotor de bioadhesión y de mucoadhesión es efectivo al hacer que el agente activo o los agentes se adhieran a la mucosa oral y puedan tener las propiedades para 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 agente 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 aquellas en 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 ser usado indistintamente, aunque la expresión generalmente "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 objetivos de la invención, y esto ha sido expresado por el uso del término común "bio/mucoadhesión".

Las partículas portadoras contienen desde 0,1 hasta 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 del 1 por ciento del peso provocan un efecto bio/adhesivo insuficiente. El rango preferente de contenido de agente promotor de bio/mucoadhesión es del 1 al 15 por ciento en peso.

Se prefiere que el agente 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 agente promotor de adhesión a la mucosa es importante para el desarrollo de 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 50 a 750  $\mu\text{m}$ , y mejor de 100 a 600  $\mu\text{m}$ . 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 un relleno de partículas que incluyan el 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 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 tan bien como 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 sido encontrados a ser particularmente apropiado 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 portado-ras, las que resultan en una iniciación más rápida de bio/mucoadhesión. El agente tensioactivo debe estar en una forma finamente dispersado e íntimamente mezclado con el agente activo o los agentes. La cantidad de agente tensioactivo debe ser de 0,5 a 5 por ciento en peso de la composición, y preferentemente de 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 estos.

Varios 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 considerablemente 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 al menos 20 es más apropiado. Ejemplos de agentes promotores de bio/mucoadhesión incluyen derivados de celulosa como hidroxipropilmetil-celulosa (HPMC), hidroxietil-celulosa (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; 5 polímeros acrílicos como carbomer y sus derivados (Polycarbofil, Carbopol<sup>®</sup>, 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 10 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:

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

30 Dependiendo del tipo y la proporción del agente promotor de bio/mucoadhesión empleando el por ciento e intensidad del agente usado podría variarse. 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 funcione apropiadamente cuando un agente promotor de bio/mucoadhesión es añadido a esta, este agente debe posicionarse en las superficies de las partículas portadoras. El 35 agente promotor de bio/mucoadhesión puede ser dosificado a las partículas portadoras en muchos sentidos. En una realización preferida de la invención, el agente promotor de bio/mucoadhesión con una calidad particulada fina en conjunto con el portador grueso a un tiempo suficiente para producir una mezcla ordenada, donde las partículas más finas existen como partí-culas principales discontinuas adheridas a las superficies de las partículas portadoras. Por lo tanto, el agente promotor de bio/mucoadhesión es dosificado de la misma manera como 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 45 portadoras de varias maneras. Por ejemplo, el portador finamente dispersado puede granularse con un bio/mucoadhesivo dispersado finamente en un líquido que en el que el agente no se disuelve o cause que él se hinche. En este caso, los constituyentes secos son primero mezclados y luego molidos, con un líquido no disolvente/no hinchable como etanol absoluto. La masa resultante es granulada, por ejemplo forzándolo a través de un filtro. Esto se seca y se muele finamente. Por otra parte, la mole 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 50 pueda disolver el agente promotor de bio/mucoadhesión o cause que se hinche, seguido por la adición o el agente promotor de bio/mucoadhesión a la solución, a la evaporación del solvente, y la granulación del residuo. Otros métodos también concebido por los expertos. Sin tener en cuenta el método aplicado, una fracción de tamaño de cereal apropiado del agente portador que contiene agente promotor de bio/mucoadhesión se prepara en una etapa final, por ejemplo, pasan-do las mezclas de partículas a través de una pantalla o tamiz de un tamaño de malla 55 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 son mezclado con las partículas portadoras para formar una mezcla ordenada, su tamaño disminuye dentro de 60 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 los estados de salud donde un efecto rápido y pasajero es deseable, como el dolor, el insomnio, las afecciones alérgicas y 65 el edema pulmonar. Entre los ejemplos no restrictivos de estos fármacos podría ser mencionado 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).

Otros fármacos que benefician una absorción mejorada, y que pueden ser usados para estados de salud donde un inicio rápido de la acción es deseable incluirlo, sin ningún sentido restrictivo, varios péptidos y enzimas, tales como, péptidos de natriuréticos atriales (ANP, ANF, Auriculin) (diuréticos), péptidos natriuréticos cerebrales (diuréticos), inhibidores de conjunto de plaqueta (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 cualquier sentido restrictivo, derivados de benzimidazol usados como H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> e inhibidores de ATPasa (reducción de ácido gástrico), como omeprazol, pantoprazol, Perprazol e lansoprazol. Otros inhibidores H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y ATPasa incluyen isotiocianato de ajo, trifluorperazina, Bromuro de nolinio, RP 40749 y fenocitima.

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 las sales de este tendrán un tamaño de partícula máximo adecuadamente de 24 µm. pero será preferible que no más grande que aproximadamente 10 µm del fentanil cause adherencia a las partículas portadoras por mezclado seco de 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 la sustancia activa, 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 desintegrante en la composición de la invención. Tal agente acelerará la dispersión de las partículas portadoras. Ejemplos de agente desintegrante de acuerdo con la invención Incluyen polivinilpirrolidona reticulada, Almidón de carboximetilo, almidón natural, celulosa microcristalina, goma de celulosa, y mezclas de esa. Un contenido preferido del agente desintegrante es del 1 % hasta 10 % de la composición. Como puede verse, las definiciones del agente desintegrante y el agente promotor de bio/mucoadhesión se superponen en algo, y podría ser que ambas funciones sean servidas 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 sean esencialmente libres de agua, ya que de su carácter promotor de bio/mucoadhesión resulta su prácticamente instantánea hidratación cuando entra en contacto con el agua o saliva. La hidratación prematura disminuiría drásticamente las propiedades de promotor de mucoadhesión y resultar una disolución prematura de la sustancia activa.

Una composición farmacéutica para la ruta sublingual de administración preferente puede ser obtenida por la combinación de una mezcla ordenada mencionada anteriormente con aditivos farmacéuticos convencionales y excipientes usados en la técnica para preparaciones sublingual. Métodos de formulación apropiada son bien conocidos por los expertos; vea, por ejemplo, los formularios de dosis farmacéuticos: Pastillas. Volumen 1, 2da Edición, Lieberman H A y colaboradores; Eds.; Marcel Dekker, Nueva York y Basel 1989, p.354-356, y literatura citada allí. Aditivos apropiados comprende a 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 agente activo o los agentes a través de la mucosa oral, y aumenta el consumo por otro lado de sustancias pobremente solubles, como péptidos. El uso de una dosis baja de agente activo es mantenida, soportando una acción de corta duración mientras permite esquema de dosis repetida para pacientes que necesitan de tratamiento de los trastornos agudos recurrentes.

La invención será ilustrada en más detalle ahora por referencia a ejemplos.

#### Ejemplo 1. Preparación de pastillas de desintegración rápida con propiedades promotoras de bio/mucoadhesión

Un lote de 1000 pastillas es producida de las siguientes composiciones: 81,5 g de manitol y 2,0 g de Ac-Di-Sol® (desintegrante y agente promotor de bio/mucoadhesión) es mezclado 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 fue mezclada con 5,0 g de Avicel® Ph 101 y 10,0 g de alginato de sodio (desintegrante y agente promotor de bio/mucoadhesión) por un período de 60 minutos. La mezcla resultante es comprimida en pastillas a una presión de compactación de 200 MPa, cada pastilla tiene un peso de 100 mg y contiene 0,5 mg de fentanil.

La proporción de disolución de las pastillas así producidas se investiga de acuerdo con USP XXIII (Método Paddle) a dos velocidades de agitación diferentes, 25 y 100 r.p.m.

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

Un lote de 1000 pastillas es producida 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 mezcla en un mezclador V por 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) es dosificado por 2 horas adicionales. Finalmente, 0,5 g de estearato de magnesio es dosificado durante 2 minutos. La masa de pastilla resultante se compacta en pastillas a una presión de compactación de 130 Mpa, Cada pastilla contiene 0,5 mg de fentanil.

El tiempo de desintegración se ensaya con uso del equipo descrito en Ph. Eur. (última edición).

El tiempo de desintegración descubierto es menor de 15 segundos.

Para comparar, pastillas de disolución rápida convencionales también se produjeron. Manitol seco con un tamaño de partícula de 250-450 micras se mezcla en seco con Fentanil micronizado sin cualquier adición adicional. El tiempo de mezclado es de 50 horas. La mezcla resultante se comprime en pastillas a una presión de compactación de 200 MPa, cada pastilla 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 una pastilla de formulación de disolución rápida convencional. La pastilla entera es disuelta a los 2 minutos. Además, la rápida desintegración encontrada para las pastillas del ejemplo 2 es igual o mayor que para las pastillas convencionales.

#### Ejemplo 3. Evaluación del consumo en la administración sublingual

Para un paciente que sufre de irrupción del dolor debido al cáncer se administra 400 µg de fentanil como un formulado de pastilla sublingual como se describe en el ejemplo 1. La concentración de fentanil en plasma es monitoreada a un tiempo de 240 minutos después de la administración y los resultados son mostrados en la figura que lo acompaña. Como se observa el consumo de fentanil es rápido, que alcanza un valor máximo después de 5 minutos. Esto muestra que preparaciones sublinguales de acuerdo con la invención provocan un consumo rápido del agente activo, aún a volúmenes muy pequeños de líquido está disponible para la disolución en esta ruta de administración.

#### Ejemplo 4. Evaluación de propiedades bio/mucoadhesivas

Para la evaluación in vitro de 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 sobre 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 horizontalmente 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 permiten permanecer 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 colecta 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 son mostrados en la Tabla 2; El Porciento de remoción a velocidades de flujo altas se relacionan 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 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, y son posibles modificaciones y variaciones adicionales sin separarse de la idea inventiva. De este modo, el alcance de la invención está limitada solamente por las reivindicaciones adjuntas.
- 10 La invención se ilustra adicionalmente mediante las siguientes cláusulas.
1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos agudos mediante administración sublingual que comprende una mezcla ordenada de micropartículas prácticamente exentas de agua de al menos un agente farmacéuticamente activo adherido a las superficies de partículas portadoras, siendo dichas partículas considerablemente mayores que dichas micropartículas y siendo solubles en agua, y un agente promotor de bioadhesión y mucoadhesión.
  2. Una composición de acuerdo con la cláusula 1, en donde las micropartículas de dicho agente activo o agentes tienen un diámetro medio basado en el peso menor de 10  $\mu\text{m}$ .
  3. Una composición de acuerdo con la cláusula 1 o 2, en que el diámetro medio por tamiz de las partículas portadoras es menor de 750  $\mu\text{m}$ , preferentemente entonces de 100 a 600  $\mu\text{m}$ .
  4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-4, en donde las partículas portadoras constan de un material frágil que fragmenta fácilmente cuando se comprime.
  5. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-4, en donde las partículas portadoras contienen de 0,1 a 25 por ciento en peso, preferentemente de 1 a 13 por ciento en peso, de un agente promotor de biomucoadhesión sobre la base de la composición total.
  6. Una composición de acuerdo con la cláusula 5, en donde el agente promotor de bio/mucoadhesión es seleccionado de entre un grupo que consta de polímeros acrílicos, derivados de celulosa, polímeros naturales que tienen propiedades bio/mucoadhesivas y mezclas de éstos.
  7. Una composición de acuerdo con la cláusula 6, en donde el agente promotor de bio/mucoadhesión es seleccionado 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, caramelosita reticulada, almidón modificado, polímeros acrílicos como 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 esto.
  8. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-7; que además consta de un agente tensioactivo aceptable farmacéuticamente en forma finamente dispersada e íntimamente mezclada con el agente o los agentes activos.
  9. Una composición de acuerdo con la cláusula 8, en donde el agente tensioactivo está presente en una cantidad de 0,5 a 5 por ciento de la composición, preferentemente entonces de 0,5 a 3 por ciento en peso.
  10. Una composición de acuerdo con las cláusulas 8 o 9, en donde el agente tensioactivo es seleccionado entre un grupo que consta de lauril-sulfato de sodio, polisorbatos, sales de ácido biliar y mezclas de estos.
  11. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-10, en donde las partículas portadoras comprenden un carbohidrato soluble en agua, farmacéuticamente aceptable y una sal inorgánica.
  12. Una composición de acuerdo con la cláusula 11, en donde las partículas portadoras constan de al menos de uno de los materiales manitol, lactosa, fosfato de calcio y azúcar.
  13. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-12, en donde las partículas portadoras contienen al menos un agente desintegrante promotor de la dispersión de las micropartículas del agente activo o los agentes sobre la mucosa sublingual.

## ES 2 498 095 T3

14. Una composición de acuerdo con la cláusula 13, en donde el agente desintegrante es seleccionado entre un grupo: polivinilpirrolidona reticulada, almidón carboximetilo, almidón natural, celulosa microcristalina, goma de celulosa, y mezclas de éstos.
- 5 15. Una composición de acuerdo con la cláusula 13 o 14, en donde el agente desintegrante está presente en una cantidad de 1 a 10 por ciento en peso de la composición.
- 10 16. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-15, donde el agente activo farmacéutico es fentanil o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 17. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-16 para el tratamiento de trastornos por administración sublingual.
18. Una composición de acuerdo con la reivindicación 16, para el tratamiento del dolor agudo o intercurrente mediante la administración sublingual de fentanil o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 19. Un uso según 2 para el tratamiento de trastornos agudos, en donde se administra de forma sublingual al individuo afectado de dicho trastorno al menos una dosis unitaria de una composición farmacéutica sustancialmente exenta de agua que contiene una cantidad eficaz de al menos un agente activo farmacéutico en forma de micropartículas adheridas a las superficies de partículas portadoras, que son sustancialmente más grandes que dichas micropartículas y son esencialmente solubles en agua, y un agente estimulante de la bioadhesión y/o de la mucroadhesión.
- 25 20. Un uso de acuerdo con la cláusula 19, en donde el agente activo farmacéutico es fentanil o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
21. Un uso de acuerdo con la cláusula 20, donde el fentanil se administra en una cantidad de 0,025 a 20 mg, preferentemente entonces de 0,1 a 0,5 mg, por dosis unitaria.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición farmacéutica en monodosis que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de fentanil o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en forma de partículas, y partículas de un agente promotor de bioadhesión y mucoadhesión que tiene una tamaño de partícula comprendido entre 1 y 100  $\mu\text{m}$  para su uso en un método para tratar el dolor agudo o intercurrente, donde dicho método comprende la administración sublingual de esa composición.
- 10 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal es citrato de fentanil o maleato de fentanil.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 2, donde la composición comprende entre 0,05 y 20 por ciento en peso de fentanil o una de sus sales.
- 15 4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la cantidad está comprendida entre el 0,05 y el 5 por ciento en peso.
5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la cantidad está comprendida entre el 0,1 y el 1 por ciento en peso.
- 20 6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la composición es un comprimido.
7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el comprimido contiene entre 0,05 y 20 mg de fentanil (calculado en forma de base libre).
- 25 8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la cantidad está comprendida entre 0,1 y 5 mg.
9. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la cantidad de agente promotor de bioadhesión y de mucoadhesión está comprendida entre el 0,1 y el 25 por ciento en peso de la composición.
- 30

