

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 262**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/4468** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2007 E 07730010 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2037885**

54 Título: **Comprimidos sublinguales de dosis baja de analgésicos opioides y proceso de preparación**

30 Prioridad:

**09.06.2006 US 423339**

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

**20.04.2015**

73 Titular/es:

**ETHYPHARM (100.0%)  
194 BUREAUX DE LA COLLINE BATIMENT D  
92213 ST CLOUD CEDEX, FR**

72 Inventor/es:

**HERRY, CATHERINE y  
OURY, PASCAL**

74 Agente/Representante:

**VEIGA SERRANO, Mikel**

ES 2 534 262 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

Comprimidos sublinguales de dosis baja de analgésicos opioides y proceso de preparación

5 **Sector de la técnica**

La presente invención se refiere a comprimidos farmacéuticos que comprenden dosis bajas de un analgésico opioide, así como a un método para la preparación de los mismos. Los comprimidos de la invención son particularmente útiles para la administración sublingual de dichos principios activos.

10 La presente invención se refiere además a un método de tratamiento del dolor empleando los comprimidos de la invención.

**Estado de la técnica**

15 La administración sublingual tiene una ventaja para los principios activos y es que cuando se administran por vía oral, están sometidos a un metabolismo de primer paso considerable y a la degradación enzimática a través del hígado, lo que tiene como resultado la metabolización rápida y una pérdida de actividad terapéutica relacionada con la actividad de las enzimas hepáticas que convierten la molécula en metabolitos inactivos, o cuya actividad se reduce a causa de esta bioconversión.

La vía sublingual es capaz de producir un inicio de acción rápido debido a la considerable permeabilidad y vascularización de la mucosa bucal. En el caso de la administración oral, el comprimido se traga y la administración sistémica del fármaco se produce sólo a nivel de la mucosa gastrointestinal, es decir, en una etapa posterior.

25 Además, la administración sublingual también puede permitir la administración de principios activos que normalmente no son absorbidos a nivel de la mucosa del estómago o de la mucosa digestiva después de la administración oral, o, alternativamente, que se degradan parcialmente o completamente en medio ácido después de la ingestión del comprimido.

30 Una alternativa a la administración sublingual es la administración transmucosa a través de la mucosa de la mejilla. El citrato de fentanilo, un analgésico opioide, está actualmente disponible en forma de un caramelo con palo (piruleta) para la administración transmucosa que se comercializa con el nombre comercial de Actiqo. El problema asociado a esta forma específica es que el paciente debe mantener la piruleta en la boca durante al menos 15 minutos con el fin de obtener la cantidad deseada de fentanilo. Además, la cantidad de fentanilo absorbido es dependiente de la frecuencia de la deglución de la saliva y, por lo tanto, muy dependiente del paciente. Por lo tanto, es difícil comprobar con precisión la cantidad absorbida de fentanilo. Y finalmente, la absorción a través de la mucosa de la mejilla es generalmente menos eficiente que la absorción sublingual.

40 Por esta razón, se cree que la formulación de analgésicos opioides, tales como fentanilo, en forma de comprimidos sublinguales sería ventajosa.

Los comprimidos sublinguales conocidos de la técnica anterior normalmente se preparan por compresión directa de una mezcla de polvos que comprenden el principio activo y excipientes para la compresión, tales como diluyentes, aglutinantes, agentes disgregantes y adyuvantes.

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

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

El documento US 5 411 745 divulga gránulos de sulfato de morfina obtenidos mediante la disposición de polvo por capas de una mezcla homogénea e impalpable hidratada de sulfato de morfina sobre perlas inertes.

55 El documento WO 99/40918 divulga microgránulos de sulfato de morfina de liberación inmediata que comprenden un núcleo neutro recubierto con una capa activa que comprende sulfato de morfina y un aglutinante.

El documento EP 1 627 631 divulga gránulos de sulfato de morfina de liberación sostenida que comprenden un núcleo neutro recubierto con una capa activa que comprende sulfato de morfina y un aglutinante, y una capa de liberación sostenida.

60 El documento FR 2 771 291 divulga esferoides que se pueden comprimir directamente con menos de 5% en peso de un lubricante. El tiempo de disgregación del comprimido del ejemplo 2 es de 45 minutos.

65 El documento EP 0 553 392 divulga formulaciones de liberación controlada estabilizadas que tienen un recubrimiento de polímero acrílico que aumenta la estabilidad de almacenamiento.

El documento WO 03/013479 divulga una forma farmacéutica oral de un analgésico opioide para prevenir el abuso de opiáceos.

- 5 El documento US 5 202 128 divulga una composición de microesferas que proporciona una liberación lenta del principio activo a un pH muy ácido y una velocidad de liberación más rápida relativamente constante a un pH más alcalino. Pero no se divulga un comprimido sublingual.

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

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

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

Debido a estos límites, los comprimidos en los que el principio activo se distribuye uniformemente dentro de la masa del comprimido tienen ciertos inconvenientes que la presente invención pretende resolver.

- 25 Un primer inconveniente de estos comprimidos en los que el principio activo se dispersa dentro de la masa es la dependencia que existe entre el tamaño del comprimido y la dosis del principio activo. Por lo tanto, si se pretende proporcionar comprimidos de varias dosis, será necesario disponer comprimidos de varios tamaños.

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

- 35 Esto puede forzar a los expertos en la técnica a modificar la fórmula del comprimido que contiene la dosis más alta, en particular, a fin de adaptar su tamaño para uso sublingual, lo que significa que, en última instancia, disponer de comprimidos con diferentes fórmulas cualitativas y/ cuantitativas para uno y el mismo principio activo, lo cual no es ni económicamente deseable, ni deseable en términos de seguridad.

- Además, la administración sublingual requiere el uso de un principio activo de tamaño de partículas específico, que habitualmente consiste en una población para la que el diámetro es inferior a 10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente menos de 5  $\mu\text{m}$ , medido por las técnicas habituales, por ejemplo, por difracción por láser.

- 40 Esta elección tiene por objeto asegurar la solubilización rápida y completa de dicho principio activo en la saliva y permitir el paso sistémico inmediato y suficiente a fin de obtener un efecto instantáneo, lo que es altamente deseable para el tratamiento del dolor.

- 45 Ahora, el uso de partículas de este tamaño en comprimidos significa que también se requiere adaptar el tamaño de las partículas de los excipientes que constituyen la masa del comprimido y definir con gran precisión los parámetros de mezcla de la masa pulverulenta con el fin de obtener una mezcla ordenada en la que el principio activo se distribuya de manera uniforme, sin asistir a la aparición de un fenómeno de segregación en la tolva de alimentación de la prensa de comprimidos, lo que podría comprometer la uniformidad de contenido de los comprimidos durante la compresión.

- 50 El riesgo de aparición de un fenómeno de segregación se incrementa aún más cuando la dosis unitaria de principio activo en cada comprimido es baja. Este es, por ejemplo, el caso del fentanilo, para el que la dosis unitaria es generalmente menos de un miligramo a unos pocos miligramos.

- 55 Es por consiguiente difícil obtener una uniformidad de contenido aceptable para el mismo lote durante toda la etapa de compresión, estando el principio activo, altamente diluido en la mezcla pulverulenta de excipientes.

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

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

- 65 Se sabe que estos comprimidos por lo general tienen una dureza baja, a menudo menos de 40 N, y exhiben una friabilidad que es demasiado grande, de manera que deben ser manejados con cuidado.

En el caso de un comprimido que tiene una mayor dureza, se incrementa el tiempo de disgregación, de manera que el comprimido se erosiona gradualmente mientras se libera el principio activo desde la superficie externa del comprimido a su núcleo.

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

- 10 Cuando el comprimido está destinado a disgregarse rápidamente y sin masticar, la disgregación conduce a la formación de una pasta o de una suspensión que pueden ser ingeridas sin querer.

La viscosidad de la pasta o suspensión, que se relaciona con el uso de agentes disgregantes o de agentes hinchantes destinados a acelerar la disgregación, lo cual puede causar un reflejo de deglución.

- 15 En consecuencia, parte del principio activo se traga antes de ser absorbido a través de la mucosa bucal.

La absorción a nivel de la mucosa bucal, de la que depende directamente la biodisponibilidad del principio activo es, por lo tanto, dependiente de la naturaleza de los excipientes utilizados en este tipo de formulación de disgregación rápida.

## 20 **Objeto de la invención**

- 25 El solicitante ha demostrado que es posible superar todos estos inconvenientes por medio de un comprimido sublingual que comprende una dosis baja de principio activo formado a partir de microgránulos. Los comprimidos de la invención son particularmente útiles para la administración sublingual de dichos principios activos.

## **Descripción detallada de la invención**

- 30 El comprimido sublingual de acuerdo con la invención comprende un diluyente comprimible directamente en forma de núcleos neutros, en el que los núcleos neutros se recubren con al menos una capa que comprende una dosis baja de un principio activo (en lo sucesivo también conocida como "capa activa"), y en el que el principio activo es un analgésico opioide adecuado para la administración sublingual.

- 35 En el contexto de la presente invención, el término "núcleos neutros" se entiende que significa gránulos esencialmente esféricos que comprenden sacarosa y almidón. Núcleos neutros particularmente valiosos en el contexto de la invención comprenden menos del 91,5% de sacarosa.

- 40 La presente invención emplea ventajosamente partículas esféricas, garantizando así una buena fluidez y una buena homogeneidad de la mezcla a comprimir.

- 45 Las excelentes propiedades reológicas de los núcleos neutros les hacen buenos candidatos como excipientes de compresión directa. El tiempo de flujo de los núcleos neutros en las condiciones de la prueba descrita en la Farmacopea Europea es mucho menor de 10 segundos. Esta propiedad hace posible la alimentación muy eficiente de las prensas de comprimidos. Además, los núcleos neutros tienen un volumen muy bajo de compactación.

Los núcleos neutros tienen la ventaja de constituir un excipiente de compresión directa que no genera polvo.

Por último, los núcleos neutros tienen un tiempo de disolución de mucho menos de 15 minutos.

- 50 Además, la presente invención hace que sea posible evitar los problemas de la separación de la mezcla observados generalmente en la compresión directa, ya que todas las partículas para ser comprimidas tienen el mismo tamaño.

- 55 Los núcleos neutros tienen un tamaño de entre 100 y 2.000  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre 150 y 600  $\mu\text{m}$ , o preferiblemente entre 150 y 500  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, 180-250  $\mu\text{m}$  o 400 a 500  $\mu\text{m}$ .

- 60 Los principios activos que son ventajosos en el comprimido de acuerdo con la invención son los principios activos que son adecuados para la administración bucal o sublingual, debido a sus características farmacocinéticas, en particular, cuando el principio activo tiene una ventana de absorción en la cavidad bucal, o un efecto de primer paso considerable a través del hígado que requiere una vía alternativa de administración a la administración oral convencional, o bien cuando se pretende obtener un efecto sistémico muy rápido para superar los efectos de un ataque como un ataque de angina de pecho, un ataque de ansiedad, dolor agudo, un ataque alérgico, un ataque de asma, o un ataque de síndrome de abstinencia causado, por ejemplo, por la retirada de opiáceos o el alcohol.

- 65 Ejemplos de tales principios activos se proporcionan en la publicación "Oral Mucosal Drug Delivery", Hao Zhang et al., Clin. Pharmacokinet. 2002, 41,(9) 661-680.

En la presente invención el principio activo se selecciona de entre analgésicos opioides adecuados para la administración sublingual. Ejemplos de analgésicos opioides adecuados comprenden buprenorfina, norbuprenorfina, fentanilo, metadona, levorfanol, morfina, hidromorfona, codeína oximorfona, oxicodona, hidrocodona y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 En la presente invención, "fentanilo" como principio activo, se entiende que significa fentanilo y derivados del mismo.

Los derivados de fentanilo comprenden alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo.

10 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se entiende que significa los derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto de base farmacéuticamente activo se convierte en su sal con una base o ácido, ejemplos de sales farmacéuticamente activas comprenden, en particular, sales de ácidos orgánicos e inorgánicos de residuos básicos, tales como aminas, derivados de metales alcalinos o sales orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos y similares.

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

20 Los principios activos preferidos son base de fentanilo, citrato de fentanilo, alfentanilo, clorhidrato de alfentanilo, sufentanilo, citrato de sufentanilo, remifentanilo, clorhidrato de remifentanilo.

Los principios activos pueden usarse en cualquier forma polimórfica, en forma racémica o en forma de sus enantiómeros o en forma de mezcla de enantiómeros.

25 El principio activo puede estar en forma de un polvo, por ejemplo un polvo micronizado o de microcristales.

La cantidad de principio activo es preferiblemente menor que 20 mg/comprimido, más preferiblemente menos de 10 mg/comprimido, por ejemplo de 0,1 a 10 mg/comprimido, preferiblemente de 0,1 a 2 mg/comprimido. La cantidad de principio activo se ajusta dentro de los límites anteriores de acuerdo con el tipo de principio activo.

30 Dado que los comprimidos son los de baja dosis, por lo general no es necesario añadir excipientes adicionales a la composición de recubrimiento que comprende el principio activo que se aplica sobre los núcleos neutros (también denominada en lo sucesivo como la "capa activa"). Los microgránulos se componen preferiblemente de un núcleo neutro, en la superficie del cual se adsorbe el principio activo.

En una realización preferida, la capa activa está desprovista de cualquier excipiente.

40 Si, a pesar de todo, se demuestra que es preferible utilizar excipientes a la hora de llevar a cabo la aplicación de la capa activa sobre los núcleos neutros, la elección de su respectiva composición y la cantidad será tal que no se modifiquen sustancialmente las propiedades de formación de comprimidos de los núcleos neutros ni modifiquen la liberación del principio activo.

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

50 El aglutinante, que está opcionalmente presente en la capa activa, se utiliza en proporciones que pueden oscilar hasta el 95% en peso con respecto al peso seco del recubrimiento, preferiblemente hasta 30% en peso con respecto al peso seco de la capa activa.

Su función es unir el principio activo al núcleo neutro sin pérdida de material o formar una capa homogénea de principio activo y otros excipientes, distribuidos uniformemente alrededor del núcleo neutro.

55 El aglutinante se elige preferiblemente a partir de polímeros que son hidrófilos y/o solubles en el pH de la saliva, a fin de permitir una liberación instantánea del principio activo, tales como polivinilpirrolidonas y polímeros a base de celulosa, polímeros acrílicos y polietilenglicoles.

La polivinilpirrolidona se puede elegir a partir de polímeros que tienen una masa molecular de entre 10.000 y 50.000.

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

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

El polietilenglicol preferido se elige entre aquellos en los que la masa molecular nominal es de 4.000 o 6.000 g/mol.

5 El agente soluble, que puede estar opcionalmente presente en la capa activa, se utiliza en una proporción que puede oscilar hasta el 90% en peso, preferiblemente de entre 1% y 60%, e incluso más preferiblemente de entre 30 y 60% en peso, calculado con respecto al peso seco de la capa activa.

10 Este agente soluble se utiliza en particular para mejorar la solubilización del principio activo mediante la aceleración de la solubilización del recubrimiento que comprende el principio activo.

El agente soluble puede ser elegido de entre el grupo de azúcares tales como sacarosa, lactosa o dextrosa, de polioles tales como manitol, sorbitol o lactitol, o bien de sales inorgánicas tales como cloruro de sodio.

15 El tensioactivo, que está opcionalmente presente en la capa activa, puede elegirse entre agentes catiónicos, aniónicos, no iónicos o anfóteros, solos o como una mezcla. El tensioactivo puede elegirse, por ejemplo, a partir de compuestos tales como laurilsulfato de sodio, el monooleato, el monolaurato, el monopalmitato, el monoestearato, el trioleato, el triestearato o cualquier otro éster de sorbitán polioxietilenado, preferiblemente Tween® 20, 40, 60 o 80, glicéridos de ácidos grasos polioxietilenados, siendo estos ácidos grasos saturados o insaturados y compuestos de al menos 8 átomos de carbono, poloxámeros, tales como poloxámero 188, copolímeros de bloque de óxido de etileno/óxido de propileno, tales como Pluronic® F68 o F87, lecitina, alcohol estearílico, alcohol cetearílico, colesterol, aceite de ricino polioxietilenado, éteres polioxietilenados de alcoholes grasos, tales como los productos Brij® y estearatos polioxietilenados.

25 El tensioactivo está presente ventajosamente en una proporción que puede oscilar hasta el 20%, preferiblemente de entre 0,1 y 20% en peso con respecto al peso seco total de la capa activa.

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

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

35 Los agentes bioadhesivos, que están opcionalmente presentes en la capa activa, se pueden elegir del grupo que comprende, por ejemplo, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, gelatina, goma guar, poli(óxidos de etileno) (nombre comercial Polyox®) y dextrano.

40 El agente antiestático, que está opcionalmente presente en la capa activa, puede ser elegido de entre el grupo que consiste en sílice coloidal y preferiblemente sílice precipitada, talco micronizado y mezclas de los mismos.

El agente antiestático se usa en una proporción que puede oscilar hasta el 60% en peso, calculado con respecto al peso seco del recubrimiento aplicado alrededor del núcleo del comprimido.

45 El par ácido/base que produce una efervescencia, que está opcionalmente presente en la capa activa, se forma a partir de un agente alcalino y un agente ácido que se eligen entre aquellos que son farmacéuticamente aceptables, de modo que, en presencia de agua, permiten la liberación de un gas.

50 La ventaja de usar una mezcla efervescente en el recubrimiento que comprende el principio activo es la de facilitar la rápida disolución de la capa activa formada alrededor de los microgránulos al entrar en contacto con la saliva, y por lo tanto obtener, a través de la liberación de un gas farmacéuticamente aceptable y la inducción de un micro pH bucal, la rápida solubilización del principio activo en las membranas mucosas bucal o sublingual y una administración de fármaco sistémica mejorada al mismo tiempo que se mejoran las propiedades organolépticas con el fin de disminuir la sensación del principio activo en la cavidad bucal o inducir un sabor ligeramente ácido

55 agradable.

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

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

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

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

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

10 En el contexto de la presente invención, el término "carbonato" se entiende que significa, sin distinción, carbonatos, sesquicarbonatos y carbonatos de hidrógeno.

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

Se puede utilizar un agente ácido solo o un agente alcalino solo en cantidad adaptada en el recubrimiento para asegurar que el principio activo estará principalmente en forma de base, es decir, fracción absorbible.

20 Los edulcorantes adecuados, que están opcionalmente presentes en la capa activa, se pueden seleccionar del grupo que comprende en particular aspartamo, acesulfamo de potasio, sacarinato de sodio, neohesperidina dihidrochalcona, sucralosa, glicirricinato monoamónico y mezclas de los mismos.

25 Aromas y colorantes adecuados, que están opcionalmente presentes en la capa activa, son los utilizados habitualmente en farmacia para la preparación de comprimidos.

La incorporación de edulcorante(s) y/o aromas en el recubrimiento de los núcleos neutros de la invención es particularmente ventajosa con el fin de enmascarar el amargor de ciertos principios activos.

30 Los colorantes son los que normalmente se utilizan en farmacia. El colorante se utiliza en una proporción que puede oscilar hasta el 1% en peso, calculado con respecto al peso seco de la capa aplicada alrededor del núcleo neutro.

En una realización particular, la capa activa no comprende ni edulcorantes ni aromatizantes.

35 La composición de excipientes dentro de la capa activa se ajusta de modo que el principio activo se solubiliza completamente cuando el comprimido se disgrega.

40 Los núcleos neutros que comprenden una capa activa (definido en lo sucesivo como "núcleo(s) activo(s)") pueden estar opcionalmente recubiertos con una capa que comprende un compuesto modificador del pH, denominándose dicha capa, capa modificadora del pH.

De acuerdo con una realización, la capa modificadora del pH puede estar presente por encima o por debajo de la capa activa.

45 De acuerdo con otra realización, el compuesto modificador del pH puede estar presente dentro de la capa activa.

La capa modificadora del pH permite proporcionar un pH local alcalino o ácido cuando el comprimido se coloca en la cavidad bucal, lo que potencia la absorción del principio activo por la mucosa.

50 Compuestos modificadores del pH adecuados comprenden ácido cítrico y citrato de sodio o citrato de potasio, hidróxido de sodio, monoetanolamina, dietanolamina, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio, fosfato de sodio, ácido tartárico, ácido propiónico, ácido láctico, ácido málico y glutamato monosódico.

55 La elección del compuesto modificador del pH depende de la naturaleza del principio activo utilizado. En el caso en que la absorción del principio activo por la mucosa bucal aumente en condiciones alcalinas, se utilizará un compuesto alcalino como compuesto modificador del pH. En el caso en el que la absorción del principio activo por la mucosa bucal aumente en condiciones ácidas, se utilizará un compuesto ácido como compuesto modificador del pH.

60 La composición de la capa modificadora del pH se ajusta de modo que cuando el principio activo solubiliza completamente al contacto con la saliva, el pH alrededor de la zona bucal se ajusta a un valor favorable para la absorción sublingual del principio activo.

La capa modificadora del pH puede comprender opcionalmente excipientes idénticos a los presentes en la capa activa.

65

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

5 De acuerdo con una realización, la capa de recubrimiento alcalina puede estar presente por encima o por debajo de la capa de fentanilo.

De acuerdo con otra realización, el compuesto alcalino puede estar presente dentro de la capa de fentanilo.

10 Dicha capa alcalina permite proporcionar un pH local alcalino cuando el comprimido se coloca en la cavidad bucal, lo que potencia la absorción de fentanilo a través de la mucosa.

La capa alcalina puede comprender opcionalmente excipientes idénticos a los presentes en la capa que comprende fentanilo.

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

La invención también se refiere a un método de preparación de los núcleos neutros del comprimido de la invención.

20 Dicho método comprende la aplicación de una capa activa a los núcleos neutros por pulverización de una solución, suspensión o dispersión coloidal que comprende un principio activo adecuado para la administración sublingual y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, sobre los núcleos neutros.

25 Los principios activos y excipientes son los descritos anteriormente en relación con el comprimido de la invención.

En una realización preferida, el principio activo es fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en cualquier forma polimórfica, en forma racémica o enantiomérica.

30 La capa activa se distribuye uniformemente sobre la superficie de los microgránulos neutros.

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

35 La pulverización se puede llevar a cabo en un tambor perforado o en un recubridor de lecho fluido. En una realización preferida, la pulverización de la capa activa sobre los microgránulos neutros se lleva a cabo en un tambor perforado, en particular en un tambor perforado que tiene secciones con perfiles triangulares, paralelos entre sí y que definen las aberturas entre ellos, tal como el descrito en la solicitud de patente EP 1044064.

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

El disolvente orgánico puede elegirse de etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, éter isopropílico, acetona, metil etil cetona, cloruro de metileno o una mezcla de estos disolventes.

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

50 En una realización, el método de preparación de los núcleos neutros comprende una etapa de aplicación de una capa modificadora del pH a dichos núcleos, preferiblemente por pulverización de una solución, suspensión o dispersión coloidal que comprende un compuesto modificador del pH y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, sobre los núcleos neutros.

55 En el caso en el que el principio activo es fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el compuesto modificador del pH es un compuesto alcalino y la capa modificadora del pH es una capa alcalina.

La capa modificadora del pH se puede aplicar simultáneamente con la capa activa o por encima o por debajo de la capa activa.

60 La pulverización de la capa modificadora del pH puede llevarse a cabo por ejemplo en un tambor perforado o en un recubridor de lecho fluido.

65 En una realización preferida, la pulverización de la capa modificadora del pH sobre los núcleos neutros se lleva a cabo en un tambor perforado, en particular en un tambor perforado que tiene secciones con perfiles triangulares, paralelos entre sí y que definen las aberturas entre ellos, tales como el que se divulga en la solicitud de patente EP 1044064.

- La elección del equipo hace posible controlar la aplicación de la capa modificadora del pH y evitar cualquier fenómeno de pegado asociado a la naturaleza del principio activo y de los excipientes de la composición de recubrimiento modificadora del pH y a los diversos parámetros del método (temperatura, presión del aire, caudal de la solución).
- La composición de recubrimiento que contiene el compuesto modificador del pH se pulveriza en forma de una solución, una suspensión o una dispersión coloidal en un disolvente orgánico o acuoso, o mezclas de los mismos, y luego se seca.
- La cantidad de aglutinante se ajusta de acuerdo con la naturaleza y la cantidad de principio activo pulverizado sobre núcleos neutros.
- En particular, para las sustancias insolubles en agua, es posible formar una capa en la que el principio activo está en la forma de una dispersión sólida, obtenida por coprecipitación del principio activo con un polímero hidrófilo.
- El disolvente utilizado para la aplicación del recubrimiento será generalmente agua o cualquier otro disolvente autorizado con una etapa de secado apropiada.
- El agua purificada es el disolvente utilizado preferiblemente si el recubrimiento carece de agentes efervescentes; por otro lado, hay que utilizar un disolvente orgánico cuando la composición pulverizada contiene un par ácido/base efervescente.
- El disolvente orgánico puede elegirse de etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, éter isopropílico, acetona, metil etil cetona, cloruro de metileno o una mezcla de estos disolventes.
- El comprimido sublingual de la invención se puede preparar por medio de un método que comprende al menos los siguientes pasos:
1. Preparar microgránulos que comprenden una capa que comprende un principio activo por pulverización de una solución o una suspensión que comprende un principio activo adecuado para la administración sublingual y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, sobre los núcleos neutros; y
  2. Comprimir los microgránulos obtenidos en el paso 1 con el fin de obtener un comprimido.
- En una realización, el paso 1 del procedimiento de preparación de los comprimidos de la invención comprende una etapa de aplicación de una capa modificadora del pH a dichos núcleos.
- La capa modificadora del pH se puede aplicar simultáneamente con la capa activa o por encima o por debajo de la capa activa.
- El método de la invención es ventajoso en términos de seguridad ya que evita la manipulación de principios activos en forma de mezclas pulverulentas, como es el caso de la granulación convencional y/o etapas de compresión, y permite que el producto esté contenido usando el principio activo en la forma de una solución o suspensión pulverizada.
- Especialmente en el caso de principios activos altamente tóxicos, se apreciará que el método de la invención evita la manipulación de estas sustancias en la forma de mezclas pulverulentas, como es el caso de la granulación tradicional y/o etapas de compresión, y permite que el principio activo altamente tóxico esté contenido usando el principio activo en la forma de una solución o suspensión pulverizada.
- Las condiciones y detalles de la etapa 1 del método de preparación de los comprimidos de la invención son como se describe anteriormente en relación con el método de preparación de los núcleos neutros de la invención.
- Opcionalmente, puede añadirse uno o más lubricantes en la etapa de compresión a los microgránulos obtenidos en el paso 1.
- Dicho lubricante(s) puede estar presente en una cantidad de menos de 1% en peso con respecto al peso del comprimido, preferiblemente entre 0,10 y 0,75% en peso, más preferiblemente del orden de 0,10% a 0,50% en peso, del comprimido.
- El lubricante hace que sea posible reducir la fricción entre las partículas y entre las partículas y el molde de la prensa. También hace posible la reducción de la adhesión de las partículas a los troqueles y obtener un grado de brillo. El lubricante se elige, por ejemplo, a partir de magnesio, zinc o estearato de calcio, talco, Aerosil®, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio y PEG.
- Los comprimidos sublinguales de la presente invención exhiben una uniformidad en masa de mucho menos de 5% y

del orden de 1% para los comprimidos con una masa del orden de 300 a 500 mg, una friabilidad de menos de 1%, un tiempo de disolución a 37 °C de menos de 15 minutos y una dureza del orden de 0 a 200 N. Estos parámetros pueden ser ajustados por la interacción de los parámetros de formación de comprimidos.

- 5 La fuerza de compresión aplicada en el paso 2 está ventajosamente comprendida entre 5 y 50 kN cuando el área de la superficie de compresión es 1 cm<sup>2</sup> (es decir, de 50 a 500 MPa), preferiblemente entre 10 y 30 kN. La fuerza de compresión se ajusta a fin de obtener un comprimido cuya dureza está preferiblemente entre 10 y 180 N, más preferiblemente entre 15 y 100 N, medida de acuerdo con el método de la Farmacopea Europea (2.9.8).
- 10 Preferiblemente, la dureza del comprimido de la invención se ajusta de modo que se obtenga una friabilidad, medida según el método de la Farmacopea Europea, de menos de 1% en peso.

Una ventaja de los comprimidos de acuerdo con la invención es que tienen un tiempo de disgregación de menos de 15 min, preferiblemente de 5 a 15 min.

- 15 El tiempo de disgregación se mide *in vivo* colocando el comprimido recubierto en la cavidad sublingual, y midiendo, usando un cronómetro, el tiempo que transcurre entre el comienzo de la medición y el momento en que el comprimido recubierto se ha disgregado completamente bajo la acción de la saliva y sin masticar, de modo que forme sólo una pulpa viscosa, no teniendo que utilizar el paciente durante todo este tiempo la acción de las mandíbulas.
- 20

Los comprimidos de la invención pueden tener un diámetro de entre 2 y 14 mm y una forma redonda, ovalada, oblonga u otra forma, pueden tener una superficie plana, convexa, u otra superficie y pueden opcionalmente tener un grabado.

- 25 Preferiblemente, los comprimidos de la invención tienen una forma biconvexa redonda, la cual es una forma ventajosa tanto para el proceso de formación de comprimidos como para el contacto del comprimido recubierto con la saliva cuando dicho comprimido se coloca en la cavidad bucal.
- 30 De acuerdo con una realización particular, los comprimidos sublinguales de acuerdo con la invención pueden recubrirse con película, ya sea para mejorar su apariencia o para enmascarar el color o para proteger el principio activo de la luz, la humedad o el oxígeno en el aire.
- 35 De acuerdo con otra realización de la invención, es posible utilizar agentes colorantes en el recubrimiento del comprimido como un código para indicar el tipo y la dosis de principio activo. De hecho, cualquiera que sea la dosis, el tamaño de los comprimidos puede ser el mismo. Con el fin de establecer la diferencia entre diferentes dosificaciones, un color específico se puede asociar a una dosificación específica.

- 40 En una realización particularmente ventajosa, el método para preparar un comprimido sublingual de acuerdo con la invención, comprende al menos los siguientes pasos:

1. Preparar microgránulos que comprenden un analgésico opioide adecuado para la administración sublingual, preferiblemente fentanilo como principio activo y, opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables, sobre los núcleos neutros; y
- 45 2. Comprimir los microgránulos obtenidos en el paso 1, opcionalmente con un lubricante, con el fin de obtener un comprimido;

en el que el término "fentanilo" se debe entender como se definió anteriormente.

- 50 Las condiciones y los detalles de los pasos 1 y 2 de esta realización son como se divulgan anteriormente en relación con el método general para la preparación de comprimidos de acuerdo con la invención.

- 55 Opcionalmente, el método de preparación de los comprimidos de la invención comprende pulverizar una solución o suspensión que comprende también un compuesto alcalino sobre los núcleos neutros. Dicha etapa puede llevarse a cabo directamente sobre los núcleos neutros (antes de la etapa 1), o simultáneamente con la etapa de pulverización del recubrimiento que contiene el principio activo (simultáneamente con el paso 1), o sobre el núcleo activo obtenido de la etapa 1.

- 60 De acuerdo con una opción particular, los comprimidos sublinguales que contienen fentanilo de acuerdo con la invención pueden ser recubiertos con película, ya sea para mejorar su apariencia o para enmascarar el color o para proteger el principio activo de la luz, la humedad o el oxígeno en el aire.

- 65 La presente invención se refiere también a una premezcla de formación de comprimidos que consiste en una composición que contiene de 99 a 100% en peso de núcleos neutros revestidos con al menos una capa activa que comprende una dosis baja de un analgésico opioide adecuado para la administración sublingual y de 0 a 1% en peso de un lubricante. Dicha composición está destinada a ser sometida a compresión directa.

Los núcleos recubiertos de la premezcla de formación de comprimidos de acuerdo con la invención pueden comprender una capa modificadora del pH como se ha descrito anteriormente en relación con los núcleos neutros que comprenden una capa activa y su preparación.

El principio activo representa preferiblemente menos de 5% en peso de los núcleos neutros.

En una realización preferida, el analgésico opioide es fentanilo, en la que el término "fentanilo" se debe entender como se definió anteriormente.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de los comprimidos sublinguales de la invención por compresión directa de la mezcla previa de formación de comprimidos anterior. De acuerdo con este proceso, la fuerza de compresión es ventajosamente entre 5 y 50 kN cuando el área de superficie de compresión es de 1 cm<sup>2</sup> (es decir, de 50 a 500 MPa), preferiblemente entre 10 y 30 kN.

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

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

En una realización particularmente ventajosa, el método de tratamiento del dolor según la presente invención comprende introducir en la cavidad bucal de un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un comprimido sublingual que comprende un diluyente comprimible directamente en forma de núcleos neutros, en el que los núcleos neutros son recubiertos con una dosis baja de fentanilo como principio activo, en el que el término "fentanilo" se debe entender como se definió anteriormente.

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

Los pacientes considerados tolerantes a los opioides son los que están tomando al menos 60 mg de morfina/día, por lo menos 25 µg de fentanilo transdérmico/hora, por lo menos 30 mg de oxicodona diarios, al menos 8 mg de hidromorfona oral diarios o una dosis equianalgésica de otro opioide durante una semana o más.

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

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

Los comprimidos sublinguales así obtenidos de acuerdo con la invención son particularmente útiles para el tratamiento del dolor intercurrente, en particular el dolor oncológico intercurrente. Es especialmente adecuado para el tratamiento de pacientes que ya están recibiendo y que son tolerantes a la terapia con opioides para su dolor persistente subyacente.

La invención se entenderá más claramente a partir del siguiente ejemplo, sin que ésta en modo alguno limite el alcance de dicha invención.

### Ejemplos

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

Núcleos neutros "Neutres SP" (400 – 500 µm) disponibles en NPPHARM.

Núcleos neutros "NPTAB 200" (180 – 250 µm) disponibles en NPPHARM.

HPMC 603 (hidroxipropilmetilcelulosa) disponible con la marca Pharmacoat 603 de Shin-Etsu.

PEG 6000 disponible con la marca Renex PEG 6000 de Quimasso.

Estearato de magnesio disponible de Quimdis.

Los porcentajes dados se expresan en peso.

#### 5 Ejemplo 1

1 – Recubrimiento de los núcleos neutros

10 La solución de recubrimiento de citrato de fentanilo y PEG 6000 en agua se pulveriza en un recubridor de lecho fluido, en 1.000 g de núcleos neutros SP.

La fórmula de los microgránulos recubiertos se da en la Tabla 1.

Tabla 1

| Material             | Fórmula del lote (g) | % Fórmula |
|----------------------|----------------------|-----------|
| Núcleos neutros SP   | 1000,0               | 98,54     |
| Citrato de fentanilo | 1,3                  | 0,13      |
| PEG 6000             | 13,5                 | 1,33      |
| Agua                 | 167,5                | -         |
| Total (peso seco)    | 1014,8               | 100       |

15

2 – Lubricación y compresión

Los microgránulos recubiertos se lubrican con 0,12% de estearato de magnesio.

20 Los microgránulos se comprimen a continuación en una prensa alternante (Frogerais OA) equipada con troqueles biselados planos redondos, 11 mm de diámetro.

Los comprimidos obtenidos de acuerdo con la invención tienen una dosis unitaria de 0,63 mg de citrato de fentanilo, es decir, de 0,4 mg de base de fentanilo.

25

#### Ejemplo 2

1 - Recubrimiento de los núcleos neutros con citrato de fentanilo

30 La solución de recubrimiento de citrato de fentanilo y HPMC 603 en agua se pulveriza, en un lecho de aire fluidizado, en 700 g de núcleos neutros NPTAB 200.

La fórmula de los microgránulos recubiertos se da en la Tabla 2

35

Tabla 2

| Material                  | Fórmula del lote (g) | % Fórmula |
|---------------------------|----------------------|-----------|
| Núcleos neutros NPTAB 200 | 700,0                | 96,34     |
| Citrato de fentanilo      | 6,3                  | 0,87      |
| HPMC 603                  | 20,0                 | 2,79      |
| Agua purificada           | 581,0                | -         |
| Total (peso seco)         | 167,5                | 100       |

2 – Lubricación y compresión

Los microgránulos recubiertos se lubrican con 0,22% de estearato de magnesio.

40

Los microgránulos se comprimen a continuación en una prensa alternante (SVIAC PR12) equipada con troqueles cóncavos redondos, 5,5 mm de diámetro.

La fórmula de los comprimidos obtenidos de acuerdo con la invención se da en la Tabla 3.

45

Tabla 3

| Material                                      | Fórmula del lote (g) | % Fórmula |
|-----------------------------------------------|----------------------|-----------|
| NPTAB 200 recubierto con citrato de fentanilo | 970,0                | 99,78     |
| Estearato de magnesio                         | 2,17                 | 0,22      |
| Total                                         | 972,17               | 100       |

Los comprimidos obtenidos de acuerdo con la invención tienen una dosis unitaria de 0,63 mg de citrato de fentanilo, es decir, de 0,4 mg de base de fentanilo.

### Ejemplo 3

Se realizó un estudio de biodisponibilidad comparativo transversal de una única dosis de los comprimidos preparados de acuerdo con el ejemplo 2 frente a Actiq® 0,4 mg en varones sanos voluntarios en condiciones de ayuno.

El objetivo de este estudio piloto era evaluar la biodisponibilidad relativa de una dosis única de ambas formulaciones en varones voluntarios sanos en condiciones de ayuno.

Los comprimidos preparados de acuerdo con el ejemplo 2 y el producto de referencia se administraron a 10 pacientes y se midieron la C<sub>max</sub>, el T<sub>max</sub> y el AUC.

El producto de referencia es una formulación de citrato de fentanilo (matriz de fármaco sólido en un palo) diseñada para facilitar la absorción transmucosa y comercializado en todo el mundo con la marca Actiq®.

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

Puntos de extracción de muestras de sangre: antes de la administración y a partir de ese momento en los tiempos siguientes en cada período: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 75, 90 minutos y a los 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosis

Se calcularon los parámetros farmacocinéticos AUC 0-t, AUC<sub>∞</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub> de fentanilo en plasma.

Las medias geométricas se dan en la Tabla 4:

Tabla 4

| Parámetro (CV%)            | Invención (n = 10) | Actiq®0,4 mg (n = 10) |
|----------------------------|--------------------|-----------------------|
| AUC 0-t (pg·h/ml)          | 3526,80 (22,5%)    | 3,059,25 (33,1%)      |
| AUC <sub>∞</sub> (pg·h/ml) | 4079,90 (28,8%)    | 3,473,98 (37,0%)      |
| C <sub>max</sub> (pg/ml)   | 491,67 (29,4%)     | 406,614 (27,1%)       |
| t <sub>max</sub> * (h)     | 2,5 [0,42-3,00]    | 2,0 [1,0-3,0]         |
| * Mediana [intervalo]      |                    |                       |

Las relaciones medias de la invención frente a Actiq® se calculan en la Tabla 5:

Tabla 5

| Parámetro        | Invención frente a Actiq® |
|------------------|---------------------------|
| AUC 0-t          | 110,7%                    |
| AUC <sub>∞</sub> | 112,6%                    |
| C <sub>max</sub> | 113,5%                    |

Los resultados también se presentan en la Figura 1.

La invención muestra una biodisponibilidad y una C<sub>max</sub> similar a las de Actiq®.

## REIVINDICACIONES

1. Un comprimido sublingual que comprende menos de 20 mg/comprimido de un analgésico opioide adecuado para la administración sublingual, que comprende un diluyente comprimible directamente en forma de núcleos neutros, en el que dichos núcleos neutros son gránulos esencialmente esféricos que comprenden sacarosa y almidón, y en el que dichos núcleos neutros se recubren con al menos una capa activa que comprende menos de 5% en peso del núcleo neutro de dicho analgésico opioide adecuado para la administración sublingual.
2. El comprimido sublingual como se reivindica en la reivindicación 1, en el que el analgésico opioide es un miembro seleccionado del grupo que consiste en buprenorfina, nor-buprenorfina, fentanilo, metadona, levorfanol, morfina, hidromorfona, codeína oximorfona, oxicodona, hidrocodona y sus sales farmacéuticamente aceptables, en cualquier forma polimórfica, en forma racémica o enantiomérica.
3. El comprimido sublingual como se reivindica en la reivindicación 1, en el que el analgésico opioide es un miembro seleccionado del grupo que consiste en la base de fentanilo, citrato de fentanilo, alfentanilo, clorhidrato de alfentanilo, sufentanilo, citrato de sufentanilo, remifentanilo y clorhidrato de remifentanilo.
4. El comprimido sublingual de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la capa activa está desprovista de cualquier excipiente.
5. El comprimido sublingual de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que los núcleos neutros se recubren con una capa modificadora del pH.
6. El comprimido sublingual de acuerdo con la reivindicación 3, en el que los núcleos neutros se recubren con una capa alcalina.
7. El comprimido sublingual de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que un tamaño de los núcleos neutros es de 100 a 2.000  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 200 a 600  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente entre 200 y 400  $\mu\text{m}$ .
8. El comprimido sublingual de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que tiene una dureza entre 0 y 200 N.
9. El comprimido sublingual de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que tiene friabilidad entre 0 y 1%.
10. El comprimido sublingual de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que tiene un tiempo de disgregación de menos de 15 minutos.
11. El comprimido sublingual de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el comprimido comprende además uno o más lubricantes en una cantidad de menos de 1% en peso con respecto al peso del comprimido, preferiblemente entre 0,125 y 0,75% en peso con respecto a un peso del comprimido, más preferiblemente de aproximadamente 0,25% en peso con respecto al peso del comprimido.
12. El comprimido sublingual de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que una cantidad de principio activo es inferior a 5 mg/comprimido.
13. Un método para preparar un comprimido sublingual de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende al menos los siguientes pasos:
  - (1) preparar microgránulos que comprenden un analgésico opioide adecuado para la administración sublingual por pulverización de una solución, suspensión o dispersión coloidal que comprende dicho opioide adecuado para la administración sublingual sobre núcleos neutros; y
  - (2) comprimir los microgránulos obtenidos en el paso 1 con el fin de obtener el comprimido sublingual.
14. El método según la reivindicación 13, en el que la solución, suspensión o dispersión coloidal que comprende dicho analgésico opioide adecuado para la administración sublingual está desprovisto de cualquier excipiente.
15. El método de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en el que la solución, suspensión o dispersión coloidal que comprende el analgésico opioide comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
16. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en el que el analgésico opioide se selecciona del grupo que consiste de buprenorfina, nor-buprenorfina, fentanilo, metadona, levorfanol, morfina, hidromorfona, codeína oximorfona, oxicodona, hidrocodona y sus sales farmacéuticamente aceptables, en cualquier forma polimórfica, en forma racémica o enantiomérica.

17. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en el que el analgésico opioide se selecciona de entre el grupo que consisten en base de fentanilo, citrato de fentanilo, alfentanilo, clorhidrato de alfentanilo, sufentanilo, citrato de sufentanilo, remifentanilo, clorhidrato de remifentanilo.

5 18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el paso 1 del método comprende un paso de aplicación de una capa alcalina.

19. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, en el que el paso 1 del método comprende un paso de aplicación de una capa modificadora del pH.

10 20. El comprimido sublingual de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento del dolor, tales como dolor intercurrente, en particular oncológico intercurrente.

15 21. El comprimido sublingual de acuerdo con la reivindicación 20, para su uso en el tratamiento del dolor en un paciente que ya está en tratamiento con opiáceos.

22. El uso del comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor mediante la administración sublingual de dicho comprimido.

20 23. Uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que dicho dolor es dolor intercurrente, en particular dolor oncológico intercurrente.

24. Uso de acuerdo con la reivindicación 23, para el tratamiento del dolor en un paciente que ya está en tratamiento con opiáceos

25

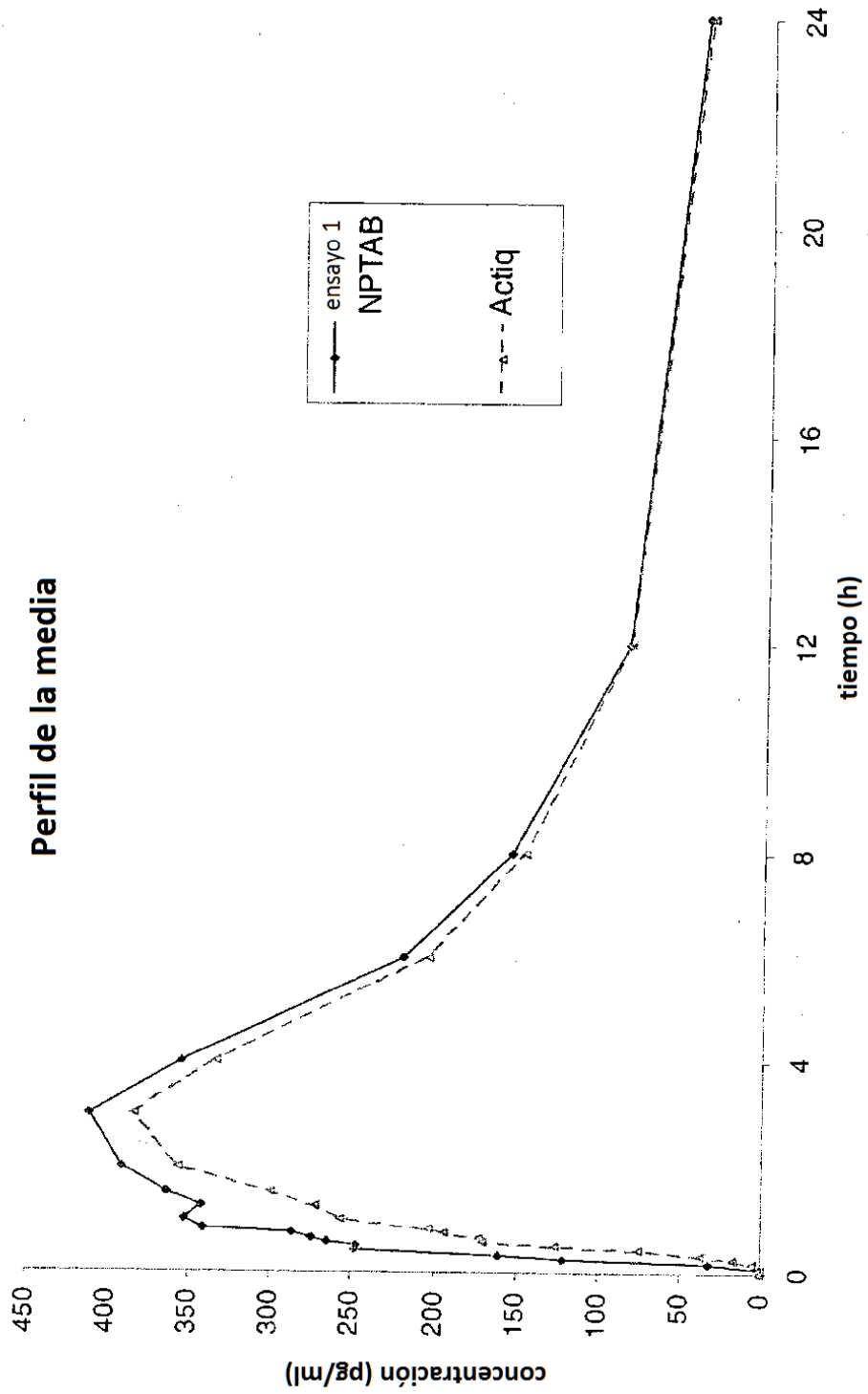


Figura 1