

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 228**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4468 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2006 E 06776336 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 1906961**

54 Título: **Formulaciones de formas farmacéuticas sólidas de fentanilo que tienen mejor adsorción bucal**

30 Prioridad:

22.07.2005 US 186925

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

09.05.2016

73 Titular/es:

**ALPEX PHARMA SA (100.0%)
VIA CANTONALE
6805 MEZZOVICO, CH**

72 Inventor/es:

**STROPPOLO, FEDERICO y
ARDALAN, SHAHBAZ**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 569 228 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

Formulaciones de formas farmacéuticas sólidas de fentanilo que tienen mejor adsorción bucal

La presente invención se refiere a formulaciones de formas farmacéuticas sólidas de un fármaco narcótico que tienen mejor adsorción bucal.

- 5 Las formulaciones de la invención se caracterizan por la introducción, en una formulación bucal, de arginina, que tiene un pK de aproximadamente 8 o mayor. Preferiblemente, el tiempo de disgregación *in vivo* de los comprimidos tiene lugar en un tiempo entre aproximadamente 5 y aproximadamente 25 minutos.

Antecedentes de la invención

- 10 Las formulaciones bucales son cada vez más populares para la administración de fármacos. Ellas presentan en realidad varias ventajas en comparación con otras formas farmacéuticas sólidas; en particular, las formulaciones bucales se disuelven en la cavidad oral sin necesidad de agua para ingestión, lo que permite la adsorción bucal de los fármacos que se ponen en contacto con la mucosa oral en forma disuelta. A veces, la administración bucal desafortunadamente no siempre permite obtener un rápido inicio de acción del fármaco, como resultado de las dificultades del fármaco para cruzar la barrera de piel de la mucosa y para penetrar en el torrente sanguíneo.

- 15 El documento WO2005/065319 describe comprimidos bucales efervescentes de fentanilo.

Descripción de la invención

- 20 Sorprendentemente, se ha encontrado que, al añadir la amina no tóxica, farmacéuticamente aceptable, arginina, a una formulación bucal, la capacidad de penetración de fármacos aumenta significativamente, permitiendo alcanzar una concentración en sangre del ingrediente activo, más alta y más temprana en comparación con las formulaciones sin la amina como se describe en esta memoria.

El componente activo que se formula ventajosamente en una forma farmacéutica sólida según la invención es fentanilo.

La invención incluye además el uso de formas del ingrediente activo farmacéuticamente aceptables, tales como sales, hidratos, etc., por ejemplo, citrato de fentanilo.

- 25 Preferiblemente, la cantidad de amina con respecto al ingrediente activo (relación molar ingrediente activo: amina) varía de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1000:1, preferiblemente de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 500:1, y lo más preferiblemente de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 250: 1.

Preferiblemente, el tiempo de disgregación *in vivo* varía entre aproximadamente 2 y aproximadamente 50 minutos, más preferiblemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 25 minutos.

- 30 Se debe entender que las presentes formulaciones pueden contener adicionalmente ingredientes que se encuentran habitualmente en los comprimidos destinados a administración bucal, tales como uno o más de diluyentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, disgregantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, etc. Los comprimidos se pueden preparar por técnicas convencionales, incluyendo métodos de granulación húmeda, seca o en lecho fluido, o compresión directa. Preferiblemente, los comprimidos no están liofilizados.

- 35 La invención se ilustra por los siguientes ejemplos:

Ejemplo n° 1

Ejemplo n° 1A

Preparación de un comprimido dispersable oral que contiene amina (arginina)

Se obtuvieron comprimidos dispersables orales que contenían 200 mcg de fentanilo, como sigue:

- 40 A) Se disolvieron 1,05 g de citrato de fentanilo y 50 g de PEG 6000 en 90 g de agua purificada.
- B) Se granularon conjuntamente 335,62 g de sorbitol, 516,67 g de manitol, 26,67 g de aspartamo y 10 g de ácido cítrico, con una solución acuosa que contenía PEG y citrato de fentanilo.
- C) Al final de la granulación y secado, se añadieron 43,33 g de arginina base libre y 16,67 g de estearato de magnesio.
- 45 D) Se mezcló el producto hasta homogeneidad y se comprimó en comprimidos toroidales cada uno con un

diámetro de 10 mm y un peso de 300 mg y con una dureza de aproximadamente 70 Newton.

Ejemplo comparativo nº 1B

Preparación de un comprimido dispersable oral sin amina

Los comprimidos dispersables orales que contienen 400 mcg de fentanilo, se han obtenido como sigue:

- 5 E) Se disolvieron 2,1 g de citrato de fentanilo y 50 g de PEG 6000 en 90 g de agua purificada.
- F) Se granularon conjuntamente 455,62 g de sorbitol, 455,62 g de manitol, 26,67 g de aspartamo y 10 g de ácido cítrico, con una solución acuosa que contenía PEG y citrato de fentanilo.
- G) Se mezcló el producto hasta homogeneidad y se comprimió en comprimidos toroidales cada uno con un diámetro de 10 mm y un peso de 300 mg y con una dureza de comprimido de 30 Newton.

10 Ejemplo nº 2

Se realizó un estudio farmacocinético en 6 voluntarios sanos en ayunas, tratados con una formulación bucal preparada de acuerdo con el ejemplo nº 1A que contenía 200 mcg de fentanilo. Se compararon los resultados con un estudio farmacocinético llevado a cabo en 6 voluntarios sanos tratados con una formulación bucal preparada de acuerdo con el ejemplo nº 1B que contenía 400 mcg de fentanilo.

15 Los resultados se indican en la siguiente Tabla 1:

	Concentración de fentanilo por dosis	Tiempo de disgregación <i>in vivo</i>	T max	C max	AUC
Ejemplo nº 1A	200 mcg	15 minutos	48 minutos	496 pg/ml	2430 h*(pg/ml)
Ejemplo nº 1B	400 mcg	5 minutos	35 minutos	491 pg/ml	3331 h*(pg/ml)

A pesar de que la dosis de fentanilo administrada en los comprimidos descritos en el ejemplo nº 1A (200 mcg) es el 50 % de la dosis descrita en el ejemplo nº 1B (400 mcg), los parámetros farmacocinéticos son similares, lo que demuestra un espectacular aumento de la biodisponibilidad del fentanilo para la formulación de la invención.

20 Ejemplo nº 3

Se realizó un estudio farmacocinético en 6 voluntarios sanos en ayunas, tratados con una formulación bucal preparada de acuerdo con el ejemplo nº 1A que contenía 200 mcg de fentanilo. Se compararon los resultados con un estudio farmacocinético llevado a cabo en 6 voluntarios sanos tratados con una formulación bucal comercialmente disponible (Actiq comercializado por Cephalon, Inc., Salt Lake City, UT 84116 USA) que contenía 200 mcg de fentanilo.

25

Los resultados se indican en la siguiente Tabla 2:

	Concentración de fentanilo por dosis	Tiempo de disgregación <i>in vivo</i>	T max	C max	AUC
Ejemplo nº 1A	200 mcg	15 minutos	48 minutos	496 pg/ml	2430 h*(pg/ml)
Actiq	200 mcg	15 minutos	3,25 horas	237 pg/ml	1607 h*(pg/ml)

A pesar de que la dosis de fentanilo administrada en los comprimidos descritos en el ejemplo nº 1A (200 mcg) es igual a la dosis de Actiq (200 mcg), los parámetros farmacocinéticos son mucho más altos, lo que demuestra un espectacular aumento de la biodisponibilidad del fentanilo para la formulación de la invención.

30

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en la forma de un comprimido adecuado para disolución en la cavidad bucal, comprendiendo dicha composición
- 5 i) una cantidad eficaz de un ingrediente activo narcótico seleccionado del grupo que consiste en fentanilo y sus sales farmacéuticamente aceptables, y
- ii) una amina farmacéuticamente aceptable que tiene un pK de 8 o mayor, en donde dicha amina es arginina,
- en donde la relación molar de amina:ingrediente activo es al menos 5:1.
- 10 2. La composición según la reivindicación 1, en donde la relación molar de amina:ingrediente activo es de 5:1 a 1000:1.
3. La composición según la reivindicación 2, en donde la relación molar de amina:ingrediente activo varía de 10:1 a 500:1.
- 15 4. La composición según la reivindicación 3, en donde la relación molar de amina:ingrediente activo varía de 20:1 a 250:1.