

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 770**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4468 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/22 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 36/84 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.1999** **E 14175085 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017** **EP 2805716**

54 Título: **Una composición farmacéutica que comprende buprenorfina que tiene una acción rápida**

30 Prioridad:

24.09.1998 SE 9803240

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

30.11.2017

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 2 644 770 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

Una composición farmacéutica que comprende buprenorfina que tiene una acción rápida

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 u hospitalización. Uno de los trastornos más comunes de este tipo es agudo o con irrupción del dolor. En pacientes de cáncer, el dolor es tratado generalmente con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) y opiatos a solas o en combinación. Los opioides que requieren pacientes con dolor por cáncer normalmente son opioides de liberación lenta (morfina de liberación lenta o quetobemidona o fentanil transdérmico). Una característica del dolor de cáncer son los períodos de analgesia inadecuada (irrupción del dolor) debido al incremento de la actividad física del paciente. Sin embargo, el tratamiento de la irrupción del dolor 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 l de inicio no muy adecuadas para el control de trastornos agudos.

30

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

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 es 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

La solicitud de patente europea EP 0 144 243 A1 se publicó el 12 de junio de 1985, y divulga comprimidos que comprenden buprenorfina, naloxona, un excipiente soluble, y un agente aglutinante para su uso en el tratamiento del dolor. No se sugieren en dicho documento formulaciones para un comprimido sublingual bio/mucoadhesivo.

65

Objetivos de la invención

Es un objetivo de la invención proporcionar el tratamiento de trastornos agudos mediante administración por vía oral de buprenorfina en una forma que aumenta los niveles en plasma eficaces farmacológicamente de dicha buprenorfina poco tiempo después de la administración.

Es otro de los objetivos de la invención proporcionar una composición farmacéutica prácticamente exenta de agua apropiada para este propósito.

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

Es un objetivo adicional proporcionar un método de fabricación de un medicamento para la administración sublingual que contiene una dosis efectiva fisiológicamente de buprenorfina en el tratamiento de trastornos agudos.

15 Sumario de la invención

El ámbito de la invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. De acuerdo con la invención, el tratamiento peroral de trastornos agudos por administración sublingual de una composición farmacéutica prácticamente exenta de agua de buprenorfina y un compuesto promotor de bioadhesión y mucoadhesión.

Más aún de acuerdo con la invención, también se proporciona una composición farmacéutica prácticamente exenta de agua para administración sublingual, que comprende de una cantidad efectiva farmacológica de buprenorfina. Dicha composición también contiene un compuesto promotor de bioadhesión y mucoadhesión. Esta composición reduce la absorción errática del fármaco por vía de la ingesta de saliva y permite la administración de pequeñas cantidades de dicho agente o agentes. Por tanto, él 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.

La cantidad de buprenorfina contenida 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 la buprenorfina específica usada y el tipo de trastorno a ser tratado, el estado médico del paciente y otros.

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 buprenorfina 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.

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 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 considerada 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, buprenorfina tiene un tamaño de partícula medio por debajo de las 10 μm . Este tamaño es determinado sobre una base en peso, como se obtiene directamente, por ejemplo, del análisis tamizado seco, como se conoce por los expertos en la técnica.

Un agente promotor de bioadhesión y mucoadhesión se añade a las partículas portadoras de acuerdo con la invención. El agente promotor de bioadhesión y 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 objetos de la invención, y esto ha sido expresado por el uso del término común "bio/mucoadhesión".

5 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.

10 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.

20 Preferentemente, el tamaño de la partícula portadora es 50 a 750 μm , y mejor de 100 a 600 μm . Aunque los tamaños de partícula fuera del rango indicado pueden ser usados en la práctica se han presentado dificultades en la preparación de formulaciones farmacéuticas de partículas con esos tamaños. El portador usado podría comprender cualquier sustancia que sea farmacéuticamente aceptable, altamente soluble en agua, y pueda ser formulado en 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.

30 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.

35 La adición de un agente tensioactivo para la composición también se divulga. 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.

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

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

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

65 Carbopol[®] 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[®]) - Dow Chemical Co., Midland, MI, USA;
 NaCMC - Hercules Inc. Wilmington, DE.. USA;
 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[®] (goma de celulosa modificada con una máxima hinchabilidad)-FMC Corp., USA;
 Actigum, -Mero-Rousselot-Satia, Baupte, Francia;
 5 Satiaxano - Sanofi BioIndustries, París, Francia;
 Gantrez[®] - ISP, Milán, Italia;
 Quitosana - Sigma, St. Louis, MS, USA.

10 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.

15 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 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
 20 descrito en la Patente Europea No. 0 324 725.

25 En aún otra realización de la invención, el agente promotor de bio/mucoadhesión puede, además de su orientación periférica sobre las superficies de las partículas portadoras, también puede incorporarse dentro de las partículas portadoras de varias maneras. Por ejemplo, el portador finamente dispersado puede granularse 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
 30 manera de producir las partículas portadoras de acuerdo con la invención es por disolución del agente portador en un solvente que no pueda disolver el agente promotor de bio/mucoadhesión o cause que se hinche, seguido por la adición o el agente promotor de bio/mucoadhesión a la solución, a la evaporación del solvente, y la granulación del residuo. Otros métodos también concebidos 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
 35 de malla apropiado, por ejemplo, tamaño de malla de 35 a 170 U.S.

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

45 La invención se dirige especialmente a la administración de una composición que comprende buprenorfina como se define en las reivindicaciones, que se usa en el tratamiento de las patologías a donde un efecto rápido y pasajero es deseable, como el dolor.

50 Buprenorfina produce 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.

55 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
 60 funcionando eficientemente que no poseen propiedades bio/mucoadhesivas, y viceversa.

65 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 mencionada anteriormente con aditivos farmacéuticos convencionales y excipientes
5 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.

10 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
15 para pacientes que necesitan de tratamiento de los trastornos agudos recurrentes.

Los siguientes ejemplos tienen fines ilustrativos, y forman parte de la invención reivindicada.

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

Un lote de 1000 pastillas es producido 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
25 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 mezclado 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
30 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.

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

Un lote de 1000 pastillas es producido 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
40 un mezclador V por un periodo 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.

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

El tiempo de desintegración descubierto es menor que 15 segundos.

Para comparar, pastillas de disolución rápida convencionales también se produjeron. Manitol seco con un tamaño de
50 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
55 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.

60 **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
65 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

5 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
10 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.
15 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);

20 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.

25 Tabla 2

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

Referencia

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

Se prepararon comprimidos de desintegración rápida con propiedades bio/mucoadhesivas de acuerdo con el Ejemplo 1, conteniendo cada comprimido 20 mg de furosemida. Los comprimidos muestran una liberación rápida de furosemida y una captación estimulada de furosemida a través de la mucosa oral en comparación con las
35 formulaciones convencionales por vía oral. La preparación se puede usar para el tratamiento del edema pulmonar.

Referencia

40 **Ejemplo 6. Preparación de comprimidos de desintegración rápida para la administración del péptido natriurético auricular (ANP)**

Se prepararon comprimidos de desintegración rápida con propiedades bio/mucoadhesivas que además mejoran la absorción de moléculas grandes durante la administración sublingual de acuerdo con el Ejemplo 1, conteniendo cada comprimido 0,7 mg de ANP. Los comprimidos muestran una liberación rápida de ANP y una captación
45 mejorada de ANP en la mucosa oral en comparación con las formulaciones convencionales por vía oral. La preparación se puede usar para el tratamiento del edema pulmonar.

Referencia

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

Se prepararon comprimidos de desintegración rápida con propiedades bio/mucoadhesivas de acuerdo con el Ejemplo 1, conteniendo cada comprimido 10 mg de omeprazol. Los comprimidos muestran una liberación rápida de omeprazol y una captación mejorada de omeprazol a través de la mucosa oral, así como una reducción de la ingesta
55 de omeprazol en la saliva, en comparación con formulaciones perorales convencionales. La preparación se puede usar para el tratamiento del reflujo gastroesofágico.

Referencia

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

Se prepararon comprimidos de desintegración rápida con propiedades bio/mucoadhesivas de acuerdo con el Ejemplo 1, conteniendo cada comprimido 50 mg de diclofenaco. Los comprimidos muestran una liberación rápida de

diclofenaco y una captación mejorada de diclofenaco en la mucosa oral en comparación con las formulaciones convencionales por vía oral. La preparación se puede usar para el tratamiento de las dolencias dolorosas tales como nefrolitiasis.

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 divulgación también se refiere a las siguientes cláusulas.

15 1. Una composición farmacéutica prácticamente exenta de agua para su uso en el tratamiento de trastornos agudos mediante administración sublingual que comprende micropartículas de buprenorfina adheridas 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.

20 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 que 10 µm.

3. Una composición de acuerdo con la cláusula 1 o 2, en que el diámetro medio por tamiz de las partículas portadoras es menor que 750 µm, preferentemente entonces de 100 a 600 µm.

25 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.

30 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.

35 7. Una composición de acuerdo con la cláusula 6, en donde el agente promotor de bio/mucoadhesión es selecciona-do 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, caramelosa 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.

40 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.

50 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.

55 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.

60 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.

65 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.

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.

- 5 17. Un uso 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 buprenorfina 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 mucoadhesión.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica prácticamente exenta de agua para su administración sublingual que contiene una cantidad eficaz de buprenorfina en forma de micropartículas adheridas a las superficies de las partículas portadoras, que son más grandes que dichas micropartículas y que son solubles en agua, y un agente estimulante de la bioadhesión y/o mucoadhesión.
- 10 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las micropartículas de buprenorfina tienen un diámetro promedio basado en el peso de menos de 10 μm .
3. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el diámetro de tamizado medio de las partículas portadoras es menor de 750 μm .
- 15 4. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el diámetro de tamizado medio de las partículas es de 100 a 600 μm .
5. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que las partículas portadoras comprenden un material quebradizo que se disgrega fácilmente cuando se comprime.
- 20 6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el agente estimulante de la bio/mucoadhesión se selecciona entre el grupo que consiste de polímeros acrílicos, derivados de celulosa, polímeros naturales que tienen propiedades bio/mucoadhesivas y mezclas de los mismos.
- 25 7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el agente estimulante de la bio/mucoadhesión se selecciona entre el grupo que consiste en derivados de celulosa y que comprende hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, etil hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa y goma de celulosa modificada; croscarmelosa; almidón modificado; polímeros acrílicos que comprenden carbómero y sus derivados; poli(óxido de etileno); quitosán; gelatina; alginato sódico; pectina; escleroglucano; goma xantana; goma guar; poli-co-(metil vinil éter-anhídrido maleico); y mezclas de los mismos.
- 30 8. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que las partículas portadoras comprenden un hidrato de carbono soluble en agua farmacéuticamente aceptable y/o una sal inorgánica.
- 35 9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que las partículas portadoras comprenden al menos uno de los materiales de manitol, lactosa, fosfato de calcio y azúcar.
- 40 10. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que las partículas portadoras comprenden al menos un agente farmacéutico desintegrante que promueve la dispersión de las micropartículas del principio o principios activos hacia la mucosa sublingual.
- 45 11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el agente desintegrante se selecciona entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilalmidón, almidón natural, celulosa microcristalina, goma de celulosa y mezclas de los mismos.
- 50 12. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11, en la que el agente desintegrante está presente en una cantidad del 1 al 10 por ciento en peso de la composición.
13. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en la administración sublingual de buprenorfina a un paciente.
14. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en un método para reducir la absorción errática de fármaco mediante la saliva tragada.

