(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 270 335**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/4468 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **04702472 .4**
(86) Fecha de presentación : **15.01.2004**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1587514**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **26.10.2005**

(54) Título: **Composición farmacéutica de efecto rápido.**

(30) Prioridad: **31.01.2003 US 443857 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

(73) Titular/es: **Orexo AB.**
Box 303
751 05 Uppsala, SE

(72) Inventor/es: **Nyström, Christer y**
Bredenberg, Susanne

(74) Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica de efecto rápido.

Campo de la invención

La presente invención se refiere con una composición farmacéutica de acción rápida para la administración sublingual o intranasal de un agente farmacéutico, a un método para preparar tal composición, y al uso de tal composición para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de desórdenes agudos.

Antecedentes de la invención

Los desórdenes agudos y/o severos son causa común de tratamiento de emergencia o de hospitalización. Uno de los desórdenes más comunes de este tipo es el dolor agudo o intenso. En pacientes con cáncer, el dolor es frecuentemente tratado con fármacos no esteroides anti-inflamatorios (FNEAF) y con opiáceos solos o en combinación. El opioide requerido para el dolor en los pacientes con cáncer está dado por lo general por opiáceos de lenta liberación (morfina o ketobemidona de lenta liberación o fentanil intradérmico). Una característica distintiva del dolor en el cáncer son los períodos de analgesia inadecuada (dolor intenso). Más a menudo esto es debido a un incremento en la actividad física del paciente. Sin embargo, el tratamiento del dolor intenso mediante la administración de dosis incrementadas de contingencia de analgésicos de larga duración causa efectos adversos secundarios tales como un exceso de la sedación, náusea, y estreñimiento.

Otros desórdenes y condiciones que requieren un tratamiento de acción rápida, son, por ejemplo, el edema pulmonar, reflujo gastroesofágico, insomnio y nefrolitiasis.

Actualmente las formulaciones orales, rectales, intranasales o sublinguales disponibles tienen tiempos de inicio relativamente largos o características irregulares que no son adecuadas para controlar los desórdenes agudos.

Las condiciones del dolor agudo operativo/post-operativo o traumático/post-traumático así como el dolor debido a una enfermedad severa (p. ej infarto del miocardio, nefroliatisis, etc.) es por lo general tratado con analgésicos opioides los cuales son administrados parenteralmente (mediante administración intravenosa o intramuscular) para obtener un rápido inicio de analgesia. En tales casos, las alternativas orales de principio rápido son de interés terapéutico considerable. También para el tratamiento de otros desórdenes agudos, es de considerable interés proporcionar composiciones terapéuticas de acción rápida las cuales pueden ser administradas oralmente o vía intranasal en vez de parenteral o rectalmente.

Sin embargo, muchos agentes farmacéuticamente activos que serían ventajosos para administrarse oralmente no son convenientes para ser tragados. Ellos pueden, por ejemplo, ser inactivados por los líquidos gastrointestinales, tener una acción lenta debido a una baja solubilidad en medio acuoso, o ser muy susceptibles al metabolismo de enzimas gastrointestinales y tener propiedades escasas de absorción, como es ejemplificado para las hormonas peptídicas. Por lo tanto es más preferible ajustar el componente activo para ser tomado por las membranas mucosas de la cavidad oral o nasal. Para la cavidad bucal, la vía más preferida de administración es pasando por la ruta sublingual. En esta administración, una unidad de dosis de la composición farmacéutica es colocada bajo la lengua, y el componente activo es absorbido a través de los alrededores de las membranas mucosas. Sin embargo, con esta vía de administración, el riesgo de que el paciente trague el medicamento tragando la saliva es bien conocido.

Para el tratamiento del dolor agudo puede ser usado el fentanil, N-(1-fenetil-4-piperidil)-propioanilida, o una de su sales farmacéuticamente aceptables. Este compuesto es un opioide agonista y comparte muchos de los efectos farmacodinámicos de los opiáceos como la morfina y la meperidina. Sin embargo, comparado con estos opiáceos, el fentanil exhibe poca actividad hipnótica, raramente induce liberación de histamina, y la depresión respiratoria es más efímera. El fentanil está disponible comercialmente para administración intravenosa, intrabucal (pastilla - transmucosal) e intradérmica.

Después de la administración parenteral del fentanil, la acción analgésica es más favorecida y menos prolongada que el de la morfina y la meperidina. El inicio de la analgesia después de una administración i.v. es rápido. La analgesia máxima es obtenida en unos pocos minutos. Después de la administración intrabucal por una tableta, el consumo de la tableta es completo por lo general dentro de 30 minutos y el máximo de las concentraciones plasmáticas aparecen después de alrededor de 20 minutos, como describió por p. ej. Farrar *et al*., *J. Natl. Cancer Inst*, 1998, 90 (8), p. 611-616. La analgesia es aparente dentro de 5-15 minutos y alcanza su punto máximo alrededor de los 20-50 minutos. Mientras esto es una ventaja sobre la administración oral para el consumo gastrointestinal, un inicio más rápido de la analgesia sería de un beneficio sustancial para el paciente. Además, cantidades sustanciales de la tableta administrada con fentanil son tragados por el paciente. Esto no es deseable y los resultados en la administración de cantidades excesivas del fármaco, puede dar lugar a efectos secundarios.

Objetos de la invención

Es un objeto de la invención proporcionar para el tratamiento de desórdenes agudos mediante administración oral o intranasal de al menos un agente farmacéuticamente activo en una manera que aumente los niveles farmacológicamente efectivos del plasma de dicho agente o agentes en corto tiempo después de su administración.

Es otro objeto de la invención el proporcionar una composición farmacéutica conveniente para aquel propósito.

Es un objeto adicional de la invención proporcionar un método para hacer tal composición.

Es un objeto adicional de la invención proporcionar un uso del medicamento para la administración sublingual o intranasal conteniendo una dosis fisiológicamente eficaz de al menos un compuesto farmacéuticamente activo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de desórdenes agudos.

Descripción del diseño

La única figura del diseño muestra el resultado de una prueba de la fuerza bioadhesiva de una composición de acuerdo a la invención. Es un diagrama que muestra el máximo de fuerza extensible contra la concentración.

Resumen de la invención

De acuerdo a la invención, el tratamiento oral de los desórdenes agudos comprende la administración sublingual de una mezcla pedida que comprende una cantidad farmacológicamente eficaz de al menos un agente farmacéuticamente activo. Dicho agente o agentes son administrados sublingualmente en combinación con un compuesto que promueve la bioadhesión y/o mucoadhesión. En la misma manera, la misma composición es también útil para la administración intranasal.

Más adelante de acuerdo a la invención, hay suministrado también una composición farmacéutica de dosis única para la administración sublingual o intranasal, que comprende una cantidad farmacológicamente eficaz de al menos un agente farmacéuticamente activo. Dicha composición también contiene un compuesto que promueve la bioadhesión o la mucoadhesión. Esta composición reduce la absorción irregular del fármaco por la saliva tragada y permite la administración de pequeñas cantidades de dicho agente o agentes. Por lo tanto, reduce considerablemente el riesgo de efectos secundarios y las variaciones intrapacientes así como interpacientes de la respuesta terapéutica. Así el riesgo de la acumulación del fármaco es reducido, haciendo la preparación farmacéutica apropiada para dosis repetidas en pacientes que sufren de desórdenes agudos.

La cantidad del agente o agentes activos contenidos en la composición farmacéutica de la invención es obviamente dependiente de un número de factores, que deben ser evaluados por el médico de consulta. Entre estos factores pueden ser mencionados el agente específico usado y el tipo de desorden tratado, el estado médico del paciente, y otros.

Cuando el fentanil es usado para el tratamiento del dolor agudo o intenso, la composición de la invención debería contener de 0,05 hasta 20 por ciento en peso de fentanil o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Más preferentemente, las composiciones contienen de 0,05 a 5 por ciento en peso de fentanil, y sobre todo de 0,1 a 1 por ciento del peso. Los contenidos también pueden ser expresados como la cantidad de fentanil en una unidad de dosis de la composición, como en una tableta. En este caso, una unidad de dosis debería contener de 0,025 a 10 mg, y preferentemente de 0,05 a 2 mg de fentanil. Cuando el fentanil es usado en forma de una sal, estos porcentajes y cantidades deberían ser recalculados en consecuencia.

Aún más adelante de acuerdo a la invención, la composición sublingual o intranasal comprende una mezcla pedida de uno o más sustancias portadoras bioadhesivas y/o mucoadhesivas cubiertas con un agente o agentes farmacéuticamente activo en una forma fina fragmentada. Según la invención, la sustancia o sustancias portadora(s) son insolubles o poco solubles en agua. El término “mezcla pedida” es utilizado para denotar el uso de una cualidad fragmentada fina de el (los) ingrediente(s) activo(s) íntimamente mezclado con partículas naturales excipientes. Entonces, las partículas del fármaco son unidas esencialmente como partículas primarias en la superficie de las partículas excipientes (portadoras). También términos como “mezcla interactiva” “o mezcla adhesiva” pueden ser usados de modo intercambiable, en este contexto.

Es preferido formular la composición de acuerdo a la invención por el uso de una variante tecnológica para la formulación de composiciones de mezclas pedidas que se disuelven rápidamente reveladas en la patente europea EP 0 324 725. En estas composiciones, el fármaco en un estado finamente dispersado cubre la superficie de las partículas portadoras solubles en agua considerablemente mayores. Tales composiciones se disgregan rápidamente en agua, dispersándose así su contenido de partículas microscópicas del fármaco.

La disolución de la forma fina fragmentada del fármaco de las mezclas pedidas ha sido asociada con el uso de portadores solubles. Esta evidencia es caracterizada por una disolución rápida del portador, liberando así rápidamente las partículas finas del fármaco. Estas partículas del fármaco, presentadas ahora como unidades distintas, se disolverán rápidamente, debido a la hidrodinámica favorable. Este acercamiento ha sido previamente limitado por el uso de volúmenes grandes del fluido disolvente. Ha sido entendido que esto es sólo cuando las partículas del fármaco son liberadas a volúmenes mayores del líquido disolvente por lo cual la disolución no es obstaculizada por el fenómeno de saturación o por una hidrodinámica desfavorable.

Sin embargo, en la aplicación No. WO 00/16750 publicada en PCT, el uso de mezclas pedidas con portadores solubles ha sido aplicada a la administración sublingual. A pesar del volumen limitado del fluido disolvente (saliva) en la cavidad bucal fue encontrado que una disolución rápida y el consumo del fármaco por ende podrían ser con-

seguidos. Ha sido ahora, de improviso, percibido que también los portadores insolubles o poco solubles pueden ser usados con el mismo resultado. Se cree que la exposición óptima de las partículas distintas del fármaco (es decir, en una forma no aglomerada) en la superficie de las partículas naturales del portador representa un factor determinante para la disolución rápida. Ya que el fármaco es colocado en la superficie del componente principal de la tableta, el área más grande de superficial que toma parte en la disolución dará una rápida disolución a pesar del hecho de que las partículas del fármaco no son liberadas del portador insoluble, antes de la disolución. Así, la disolución puede llevarse a cabo rápidamente también por partículas del fármaco unidas a un portador, mientras el fármaco está en una forma fragmentada y se presenta como unidades no aglomeradas distintas. Otro requisito previo es que el fármaco sea usado en proporciones bajas. Preferentemente la dosis debería ser menor que 10 mg y más preferentemente menor que 2 mg.

Una ventaja de los portadores insolubles sobre los portadores solubles es su tendencia mejorada de adherirse a la mucosa después de ser cubierta con un componente más fino bio/mucoadhesivo. Se ha encontrado que un portador soluble, después de su administración pronto empezará por disolverse y así la mucoadhesión disminuirá. Un portador insoluble cubierto con partículas bioadhesivas, por otra parte, permanecerá unido a la mucosa durante un tiempo más largo y resultará en una mucoadhesión mejorada. Este es explicado más adelante en el ejemplo 1.

El agente que promueve la bioadhesión y/o mucoadhesión es adicionalmente añadido a las partículas portadoras de acuerdo a la invención. El agente que promueve la bioadhesión y/o mucoadhesión es eficaz haciendo al agente o agentes activo(s) adherirse a la mucosa oral o nasal y puede, además, poseer propiedades para engrosarse y expandirse en contacto con el agua El agente que promueve la biomucoadhesión debe estar presente entonces en la superficie de las partículas portadoras.

La expresión “mucoadhesión” es usada para denotar una adherencia a las membranas mucosas las cuales son cubiertas por mucus, como los de la cavidad bucal, mientras la expresión “bioadhesión” se utiliza para denotar una adherencia a las superficies biológicas más en general, incluyendo las membranas mucosas que no son cubiertas por mucus. Estas expresiones generalmente se solapan como definiciones, y pueden por lo general ser usadas de modo intercambiable, aunque la expresión “bioadhesivo” tiene un poco de alcance más amplio. En la presente especificación y en las reivindicaciones, las dos expresiones sirven al mismo objetivo en cuanto a los objetos de la invención, y esto ha sido expresado por el uso del término común “bio/mucoadhesión”.

Apropiadamente las partículas del portador contienen de 0,1 hasta un 40 por ciento en peso del compuesto que promueve la bio/mucoadhesión, basado en la composición total. En la práctica, contenidos por debajo de 1 por ciento en peso han sido encontrados por dar efectos insuficientes en la bio/mucoadherencia. El rango preferido del contenido del agente que promueve la bio/mucoadhesión es de 2 a 25 por ciento del peso.

Es preferido que el agente que promueve la bio/mucoadhesión sea una sustancia polimérica, preferentemente una sustancia con un peso molecular medio por encima de 5,000 (peso promedio). El nivel de hidratación de la interfase del agente que promueve la adhesión a la mucosa es de importancia en el desarrollo de fuerzas bio/mucoadhesivas. Por lo tanto, mientras más rápido sea el engrosamiento del polímero, más rápido es la iniciación de la bio/mucoadhesión. La hidratación de compuestos bioadhesivos también los hace útiles como potenciadotes en la absorción según la invención.

Preferentemente, el tamaño de las partículas portadoras es menor que 750 μm, y más preferentemente de 50 a 500 μm. Aunque los tamaños de partícula fuera del rango indicado pueden ser usados, dificultades prácticas son experimentadas cuando preparaciones de formulaciones farmacéuticas de partículas tienen tales tamaños. El portador usado puede comprender cualquier sustancia que sea farmacéuticamente aceptable, insoluble o poco soluble en agua, y que pueda ser formulado en partículas adecuadas para la incorporación del agente que promueve la bio/mucoadhesión. Un número de tales sustancias son conocidas por la persona experta en la técnica. Como ejemplos convenientes pueden ser mencionados polímeros como celulosas (p. ej, celulosa microcristalina), derivados de la celulosa, almidón, derivados del almidón, uniones de polímeros basados en p. ej almidón, celulosa y polivinilpirrolidona. Además, sales inorgánicas pueden ser usadas, como el fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico hidratado, fosfato de calcio dibásico dihidratado, fosfato de calcio tribásico, carbonato de calcio, y sulfato de bario. Mezclas o calidades co-tratadas de los materiales mencionados arriba también pueden ser usados.

En concordancia con uno de los aspectos particularmente preferidos de la invención el portador también posee un comportamiento de fragmentación. Por comportamiento de fragmentación se infiere que el portador es hasta cierto punto un material frágil el cual es fácilmente comprimido o quebrado cuando una composición farmacéutica del cual forma parte es compactado en tabletas. Este efecto es especialmente pronunciado cuando el agente que promueve la bio/mucoadhesión también sirve como un disgregador. Los fosfatos de calcio dibásicos han sido encontrados por ser particularmente convenientes como agentes que promueven la fragmentación.

La adición de surfactante farmacéuticamente aceptable a la composición es también un rasgo preferido de la invención. El incremento en el efecto de la humedad del surfactante potencia la humedad de las partículas del portador, la cual resulta en una iniciación más rápida de la bio/mucoadhesión. El surfactante debería estar en una forma finamente dispersada e íntimamente mezclada con el agente o agentes activo(s). La cantidad de surfactante debería ser de 0,5 a 5 por ciento en peso de la composición, y preferentemente entonces de 0,5 a 3 por ciento del peso.

Como ejemplos de surfactante convenientes pueden ser mencionados el lauril sulfato de sodio, los polisorbatos, sales del ácido biliar y mezclas de éste.

Una variedad de polímeros conocidos en la técnica pueden ser usados como agentes que promueven la bio/mucoadhesión. Además de su naturaleza polimérica, su capacidad de engrosarse es importante. Por otra parte, es también importante que ellos sean considerablemente insolubles en agua. Su factor de engrosamiento por volumen cuando es puesto en contacto con el agua o saliva debería ser preferentemente de al menos 10, mientras un factor de al menos 20 es más preferido. Ejemplos de agentes que promueven la bio/mucoadhesión incluyen derivados de la celulosa, como la hydroxipropilmetil celulosa (HPMC), hidroxietil celulosa (HEC), hidroxipropil celulosa (HPC), metilcelulosa, etilhidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y sodio carboximetil celulosa (NaCMC); los derivados del almidón como uniones de almidones asociados moderadamente; polímeros acrílicos como el carbómero y sus derivados (Polcarbophyl, Carbopol®, etc.); óxido de polietileno (OPE); quitosana (poli - (D-glucosamina)); polímeros naturales como la gelatina, alginato de sodio, pectina; escleroglucano; goma de xanthan; goma de guar; poly co-(metilvinil éter/maleico anhidro); y mezclas de caramelos. Combinaciones de dos o más polímeros bio/mucoadhesivos pueden también ser usados. Más generalmente, cualquier agente fisiológicamente aceptable que muestre características bio/mucoadhesivas puede ser usado con éxito para ser incorporado al portador. La bio/mucoadhesividad puede ser determinada *in vitro*, p. ej según G. Sala *et al*., Proceed. Int. Symp. Contr. Release. Bioact. Mat. 16: 420, 1989.

Algunas fuentes comerciales convenientes para polímeros biomucoadhesivos representativos incluyen:

Carbopol® acrylic copolymer-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;

OPE - Aldrich Chemicals, USA;

Alginato de Sodio, - Edward Mandell Co., Inc., armel, NY, USA;

Pectina - BF Goodrich Chemical Co, Cleveland, 08, USA;

Ac-Di-Sol® (goma de celulosa modificada con alto engrosamiento) - FMC Corp., USA;

Actigum, - Mero-Rousselot-Satia, Bauple, France;

Satiaxane - Sanofi Bioindustries, Paris, France;

Gantrez® - ISP, Milan, Italy;

Quitosana - Sigma, St Louis, MS, USA;

En dependencia del tipo y la proporción del agente que promueve la bio/mucoadhesión usado, la tasa e intensidad de la bio/mucoadhesión puede ser variada. Según uno de los aspectos preferidos de la invención, sustancias con una capacidad alta y rápida para el engrosamiento son preferidas.

Para que la composición farmacéutica de la invención funcione correctamente cuando se le adicione un agente que promueve la bio/mucoadhesión, este agente debe ser colocado en las superficies de las partículas portadoras. El agente que promueve la bio/mucoadhesión puede ser entonces mezclado a las partículas del portador por varias vías. En una realización preferida de la invención, una característica fragmentada fina del agente que promueve la bio/mucoadhesión es mezclada junto con el portador natural durante un tiempo suficiente para producir una mezcla pedida, en donde las partículas más finas existen como partículas primarias distintas adheridas a las superficies de las partículas del portador. Así, el agente que promueve la bio/mucoadhesión es mezclado del mismo modo como el compuesto activo descrito en la patente europea No. 0 324 725.

Apropiadamente el agente que promueve la bio/mucoadhesión tiene un tamaño de partícula entre 1 y 100 μm. Cuando las partículas de este agente deben ser mezcladas con las partículas del portador para formar una mezcla pedida, sus tallas caen dentro de la parte inferior del intervalo, y apropiadamente su tamaño está entonces por debajo de los 10 μm.

La invención está particularmente dirigida a la administración de fármacos que son usados para el tratamiento de condiciones médicas donde un efecto rápido y transiente es deseado, como el dolor, insomnio, condiciones alérgicas y edema pulmonar. Como ejemplos no limitantes de estos fármacos pueden ser mencionados la morfina (analgésico),

fentanil (analgésico), alfentanil (analgésico), sufentanil (analgésico), buprenorfina (analgésico), pizotifeno (analgésico), sumatriptan (analgésico), indometacina (analgésico), sulindac (analgésico), diclofenac (analgésico), ketorolac (analgésico), piroxicam (analgésico), tenoxicam (analgésico), ibuprofeno (analgésico), naproxeno (analgésico), ketoprofeno (analgésico), butazolidina (analgésico), fenilbutazona (analgésico), diazepam (insomnio), oxazepam (insomnio), zopiclona (insomnio), zolpidem (insomnio), propiomazina (insomnio), valeriana (insomnio), levomepromazina (insomnio), ciclizina (alergia), cetirizina (alergia), terfenadina (alergia), acrivastina (alergia); fexofenadina (alergia) y furosemida (diurético).

Otros fármacos que benefician una absorción aumentada y que pueden ser usados en condiciones médicas en donde un inicio rápido de la acción es deseada incluyen, sin cualquier sentido limitante, varios péptidos y enzimas, como los péptidos atrial natriuréticos (PAN, ANF, auriculina) (diuréticos), péptidos natriuréticos del cerebro (diuréticos), inhibidores de la agregación de plaquetas (anticoagulantes), estreptoquinasa (anticoagulante), heparina (anticoagulante), uroquinasa (anticoagulante), inhibidores de la renina (hipertensión), insulina (antidiabético), y péptido inductor del sueño (insomnio).

Ejemplos adicionales de fármacos en donde la exposición al ácido gástrico tiene que ser evitada y en donde el tragado del fármaco activo conteniendo saliva puede ser reducido al mínimo por medio de las propiedades bio/mucoadhesivas de las formulaciones presentes incluye, sin cualquier sentido restrictivo, derivados de la benzimidazol usados como inhibidores de H^+, K^+ y de la ATPasa (reducción del ácido gástrico), como el omeprazol, pantoprazol, perprazol y lansoprazol. Otros inhibidores de H^+, K^+ y de la ATPasa incluyen el alil isotiocianato, trifluorperazida, bromuro de nolinium, RP 40749 y la fenoctimina.

La invención es particularmente conveniente para la administración de fentanil y sus sales farmacológicamente aceptables, como el citrato o malato, las cuales no son fácilmente solubles en agua. Las partículas de fentanil o las sales de él tendrán apropiadamente un tamaño de partícula máximo de aproximadamente 24 μm, pero no será preferentemente mayor que de 24 μm. El fentanil es hecho adherirse a las partículas del portador p. ej por mezcla seca de ingredientes durante un período de tiempo suficiente. Este período de tiempo puede variar según el equipo de mezcla usado. Una persona experta en la técnica no tendrá ninguna dificultad en la determinación por experimentación del tiempo de mezcla conveniente para una combinación dada de sustancia activa, del agente que promueve la bio/mucoadhesión y del portador, usando un equipo de mezcla particular.

Un aspecto preferido adicional de la invención comprende la incorporación de un agente disgregador en la composición de la invención. Dicho agente acelerará la dispersión de las partículas del portador. Ejemplos de agentes disgregadores de acuerdo a la invención incluyen uniones de polivinilpirrolidona, carboximetil almidón, almidón natural, celulosa microcristalina, goma de celulosa y mezclas de éstos. Un contenido preferido del agente disgregador es del 1% a al 10% de la composición. Como puede ser visto, las definiciones de agente disgregador y agente que promueve la bio/mucoadhesión se solapan algo, y puede ser preferido 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 disgregadores que funcionan eficazmente que no poseen propiedades bio/mucoadhesivas, y viceversa.

Las mezclas pedidas preparadas de acuerdo con la invención presente pueden ser usadas como tal para la administración intranasal. Normalmente la mezcla en polvo es entonces insuflada a la cavidad nasal con la ayuda de algún tipo de dispositivo de entrega. La mezcla pedida también puede ser incorporada a varias clases de preparaciones farmacéuticas destinadas para una administración sublingual. Independientemente de la forma dada a la preparación, es importante que la preparación esté esencialmente libre de agua, ya que su carácter de promoción de la bio/mucoadhesión resulta de su hidratación prácticamente instantánea cuando es puesto en contacto con agua o saliva. Una hidratación prematura disminuiría drásticamente las propiedades promotoras de la mucoadhesión y resulta en una disolución prematura de la sustancia activa.

Una composición farmacéutica preferida para la administración por vía sublingual puede ser obtenida combinándose una mezcla pedida ya mencionada con aditivos y excipientes farmacéuticos convencionales usados en la técnica para preparaciones sublinguales. Los métodos de formulación apropiados son conocidos por la persona experta en la técnica; ver, por ejemplo, Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets. Volume 1, 2nd Edition, Lieberman HA *et al.*; Eds.; Marcel Dekker, New York and Basel 1989, p. 354-356, y literatura citada allí. Los aditivos convenientes comprenden agentes portadores adicionales, preservativos, lubricantes, agentes deslizantes, disgregadores, condimentos, y colorantes.

Así, la invención proporciona una forma de dosis que es fácil y barata para la fabricación, permite una rápida liberación de la sustancia activa, promueve un consumo rápido del agente o agentes activo(s) a través de la mucosa oral o nasal, e incrementa la toma por otra parte de sustancias poco solubles, como péptidos. El uso de una dosis baja del agente activo es proporcionado para apoyar una duración corta de la acción permitiendo un esquema repetido de dosis para pacientes que requieren tratamiento para desórdenes agudos recurrentes.

La invención será ahora ilustrada más detalladamente en cuanto a ejemplos.

Ejemplo 1

Materiales

El fosfato de calcio dibásico dihidratado (PCD) (Emcompress, Edward Mendell Co, Inc, USA) con baja solubilidad acuosa y el Manitol (calidad granulada, Roquette, Francia) con una alta solubilidad acuosa fueron usados como materiales portadores no bioadhesivos en la preparación de mezclas pedidas. Una fracción de tamaño de 180-355 μm para cada material fue obtenido por tamizaje seco (Retsch, Alemania).

Uniones de sodio carboximetil celulosa (Ac-Di-Sol, FMC, Corcho, Irlanda) fueron usadas en una forma fina dividida para representar un material con propiedades mucoadhesivas/bioadhesivas. El tamaño de la fracción fina de la partícula de Ac-Di-Sol fue obtenido moliendo en un mortero (Retsch, Alemania) seguido de una clasificación de aire (100 MZR, Alpinos, Alemania).

Caracterización primaria de los materiales de prueba

Todos los polvos fueron almacenados con una humedad relativa del 40% y a temperatura ambiente, durante al menos 48 horas antes de la caracterización y la mezcla. El área superficial externa de las fracciones de tamaño grueso (180-355 μm) del Manitol y el PCD fue determinada usando el permeámetro de Friedrich (n=3) (Eriksson *et al*., 1990). El permeámetro de Blaine fue usado para determinar el área de superficie externa del polvo de Ac-Di- de Sol (Alderborn *et al*., 1985) (Tabla 1).

Preparación de mezclas interactivas/pedidas

El Ac-Di-Sol molido (Tabla 1) fue añadido al Manitol o al DCP (ambos 180-355 μm) en variadas proporciones para obtener diferentes concentraciones de Ac-Di-Sol. Los polvos fueron mezclados en jarras de cristal en un mezclador Turbula de 2L (W.A. Bachofen AG, Basilea, Suiza) a 120 rpm durante 24 horas. La mezcla fue realizada de acuerdo con estudios anteriores (Westerberg 1992; Sundell-Bredenberg y Nyström 2001) y la homogeneidad de la mezcla fue visualmente confirmada.

Medidas de las propiedades bioadhesivas/mucoadhesivas

Materiales y caracterización de la mucosa

El intestino fresco de cerdo fue coleccionado en un matadero (Carne sueca AB, Uppsala, Suecia) y usado fresco o fue congelado hasta que fuera requerido. Antes de su uso, el intestino congelado fue descongelado en una solución buffer reguladora a 4°C durante toda la noche. La solución buffer usada fue el bicarbonato de Krebs-Ringer (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Alemania) a un pH de 7.4.

Para probar la calidad de la capa de mucus y el efecto del manejo de la mucosa, varios especimenes de tejido fueron coloreados con azul de Alcian, en parte según el método de Corne *et al* I (1974). Tanto los tejidos frescos como congelados fueron entonces mojados durante dos horas en TRIS (TRIZMAHydrochloride, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Alemania) almacenado en una solución buffer de sacarosa (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Alemania) con azul de Alcian 8 GX, (Certistain, Merck, Alemania) (1 mg/ml). Los tejidos fueron aclarados en buffer de TRIS/sacarosa y visualmente estudiados. Evaluando la calidad de la capa de mucus y el efecto de manejar el tejido, fue notado que ni el proceso de descongelación (en solución buffer a 4ºC) ni el manejo afectó la calidad de la mucosa, es decir, la capa de mucus permaneció intacta, y por ende tanto la mucosa fresca como congelada fueron usadas en este estudio.

Prueba de Adhesión

Un analizador de textura TA-HDi (Sistemas Micro Estables, Haslemere, Reino Unido) con una carga de célula de 5 kilogramos asociado a un software fue usado para los estudios de la bioadhesión. El intestino de cerdo fue cortado en 2 pedazos de aproximadamente 2 cm^2 y colocado en un soporte de tejidos. Las mezclas en polvo [usando tapas de doble pared (Scotch, 3M Svenska AB, Sollentuna, Suecia)] fueron unidas a la sonda superior. La aplicación de las mezclas en polvo fue realizada sumergiendo la sonda en una cama de polvo y después la sonda fue suavemente sacudida para quitar cualquier exceso, a fin de conseguir una monocapa de partículas, la cual fue validada visualmente. Después de extender 30 μl del buffer con una pipeta sobre la mucosa para estandarizar la hidratación, el material estudiado fue puesto en contacto con la mucosa bajo una fuerza de 0,5 N por más de 30 segundos. La sonda fue entonces levantada a una velocidad constante de 0,1 mm/s y la fuerza de separación fue registrada como una función del desplazamiento. La fuerza de separación fue medida con una velocidad de muestreo de 25 medidas/segundos a través del ciclo de medición. El máximo de fuerza monitoreada, es decir la fuerza de fractura, fue determinada usando un software de computadora Texture Expert Exceed (Stable Microsystems, Haslemere, Reino Unido). La fuerza extensible (N/cm^2) fue obtenida dividiendo la fuerza de separación por el área de la sonda.

Resultados en cuanto al uso de mezclas interactivas/pedidas (adición de partículas bioadhesivas finas) para aumentar las propiedades bioadhesivas de un material de portador

Efecto de la cantidad de componente bioadhesivo/mucoadhesivo

La fuerza extensible entre la mucosa y las partículas portadoras no bioadhesivas fue mejorada ($p < 0,0001$) cuando el PCD natural o el Manitol fueron mezclados con la partícula de tamaño fino de Ac-Di-Sol (Fig. 1). Las propiedades bioadhesivas mejoraron ($p < 0,05$) inicialmente con aumentos en la concentración de Ac-Di-Sol.

Las mezclas pedidas de DCP conteniendo las dos concentraciones más altas de Ac-Di-Sol (28.2 y el 39.3% p/p) dieron valores de fuerza extensible considerablemente más altos ($p < 0,05$) que para los polvos de Ac-Di-Sol puros (Fig. 1). Este efecto no fue visto sin embargo ($p > 0,1$) para mezclas que contienen Manitol, probablemente debido a la solubilidad en agua más alta del Manitol, como se discutió abajo. Como vemos en la Fig. 1, el aumento en la fuerza bioadhesiva es significativo ($p < 0,01$) hasta una cierta cantidad de Ac-Di-Sol añadido. Cuando la cantidad excede aproximadamente el 20% p/p, hay un incremento significativo ($p > 0,1$) en la fuerza extensible.

Efecto de la solubilidad del portador

Las mezclas de DCP fueron considerablemente más ($p < 0,02$) bioadhesivas (tuvo una fuerza extensible más alta que las mezclas de Manitol). Esto puede ser resultado de la mayor solubilidad en agua del Manitol. Así, la fractura de las mezclas de Manitol podría tener lugar a través de regiones periféricas disueltas de las mezclas interactivas y no enteramente a través de las capas de mucus.

TABLA 1

Características primarias de los materiales de pruebas. Valores medios (± d.s)

Material	Tamaño de la fracción de la partícula	Densidad aparente de la partícula	Área específica de superficie externa
Ac-Di-Sol	Molido	1,607 (±0,001)	6400 (±91) , 6700(±180)
Manitol	180-355	1,486 (±0,000)	290 (±6,5)
DCP	180-355	2,284 (±0,001)	440 (±3,7)

[a] Medido con un picnómetro de Helio (AccuPyc 1830 Picnometer, Micromeritics,USA) (n=3)

[b] Medido con un permómetro de Friedrich (Eriksson *et al* 1990) o el permeómetro de vejiga (Alderborn *et al* 1985) (n=3)

Conclusiones

La fuerza extensible entre la mucosa y los polvos crudos de Manitol o de DCP fue mejorada ($p < 0,0001$) cuando éstos fueron mezclados con el Ac-Di-Sol fragmentado fino. Esto indica que la adición de materiales con una tendencia más alta de adhesión incrementará la adhesión de otro, material menos bioadhesivo, como los materiales del portador. El uso de mezclas interactivas o de polvos bioadhesivos con portadores insolubles en medio acuoso es inesperadamente superior, especialmente en una proporción cerca a la cobertura de la superficie monofragmentada. De esta forma, es concluido que tales mezclas interactivas, usando portadores poco solubles, son un instrumento de formulación interesante en el desarrollo de formulaciones bioadhesivas como formulaciones de liberación inmediata para la administración sublingual.

Ejemplo 2

Preparación de una tableta que se disgrega rápidamente con propiedades que promueven la bio/mucoadhesión

Una grupo de 1000 tabletas fue producida a partir de las composiciones siguientes: 82,5 g de fosfato de calcio dibásico dihidratado (PCD) teniendo un tamaño de partícula de aproximadamente 250 a 450 micrones, fue mezclado con 500 mg de fentanil micronizado por un período de 50 horas. La mezcla resultante fue mezclada con 10,0 g de alginato de sodio micronizado (agente que promueve la bio/mucoadhesión) por un período de 5 horas. A partir de entonces, 5,0 g de Avicel® Ph 101 (actuando como un ligador) y 2,0 g de Ac-Di-Sol® (goma de celulosa modificada actuando como un disgregador efectivo) fue mezclado durante 60 minutos. La mezcla resultante fue mezclada con 0,5 g de estearato de magnesio (lubricante) por 2 minutos y la masa de la tableta final fue entonces comprimida en tabletas con una presión de compactación de 200 MPa, teniendo cada tableta un peso de 100 mg y conteniendo 0,5 mg de fentanil.

Ejemplo 3

Preparación de tabletas que se disgregan rápidamente para la administración del péptido atrial natriurético (PAN)

Las tabletas que se disgregan rápidamente con propiedades bio/mucoadhesivas las cuales potencian la absorción de grandes moléculas en la administración sublingual fueron preparadas de acuerdo al Ejemplo 2, conteniendo cada tableta 0,7 mg de PAN. Sin embargo, en esta composición el alginato de sodio fue removido y la adición de Ac-Di-Sol® fue incrementado hasta 5,0 g actuando ahora tanto como un disgregador y como un componente bioadhesivo. Las tabletas muestran una rápida liberación de PAN y una potenciación en el consumo de PAN a través de la mucosa oral en comparación con formulaciones orales convencionales. La preparación puede ser usada para el tratamiento del edema pulmonar.

Ejemplo 4

Preparación de tabletas que se disgregran rápidamente para la administración de omeprazol

Las tabletas que se disgregan rápidamente con propiedades bio/mucoadhesivas para la administración sublingual fueron preparadas de acuerdo al ejemplo 3, conteniendo cada tableta 10 mg de omeprazol. Las tabletas muestran una rápida liberación del omeprazol y un consumo incrementado del omeprazol a través de la mucosa oral, así como una reducción del tragado del omeprazol en la saliva, en comparación con formulaciones orales convencionales. La preparación puede ser usada para el tratamiento del reflujo gastroesofágico.

Ejemplo 5

Preparación de un polvo intranasal del péptido atrial natriurético (PAN)

Las mezclas pedidas con propiedades bio/mucoadhesivas para la administración intranasal fueron preparadas de acuerdo al ejemplo 2, conteniendo 0,7 mg de ANP cada mezcla de volumen dosificado. En contraste con la composición del ejemplo 2, ningunas de las tabletas fueron comprimidas y posteriormente ninguna adición del ligando (Avicel® Ph 101), disgregador (Ac-Di-Sol®), ni del lubricante (estearato de magnesio) fue hecha. Después de insuflarse en la cavidad nasal el polvo mostró una rápida disolución del PAN y un consumo potenciado del PAN a través de la mucosa nasal en comparación con formulaciones orales convencionales. La preparación puede ser usada para el tratamiento del edema pulmonar.

En la anterior especificación, la presente invención ha sido descrita en cuanto a varios ejemplos y realizaciones preferidas. Sin embargo, para una persona experta en la técnica, está claro que el alcance de la invención no está limitado a estos ejemplos y realizaciones, y que modificaciones y variaciones adicionales son posibles sin la salida de la idea inventiva. El alcance de la invención sólo es así limitado por las reivindicaciones añadidas.

Referencias

Alderborn, G., **Pasanen**, K., **Nyström**, C. (1985) Studies on direct compression of tablets. XI. Characterization of particle fragmentation during compaction by permeametry measurements of tablets. *Int. J. Pharm*. 23: 79-86

Corne, S.J., **Morrisey**, S.M., **Bosques**, R.J. (1974) A method for the quantitative estimation of gastric barrier mucus. *J. Physiol*. 242: 116P-117P.

Eriksson, M., **Nyström**, C., **Alderborn**, G. (1990) Evaluation of a permeametry technique for surface area measurements of coarse particulate materials. *Int. J. Pharm*. 63: 189-199

Sundell-Bredenberg, S., **Nyström**, C. (2001) The possibility of achieving an interactive mixture with high dose homogeneity containing an extremely low proportion of a micronised drug. *Eur. J. Pharm. Sci*. 12: 285-295

Westerberg, M. (1992) Studies on ordered mixtures for fase release and dissolution of drugs with low aqueous solubility. Ph.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para el tratamiento de desórdenes agudos para administración sublingual o intranasal, que comprende una mezcla pedida de micropartículas esencialmente libre de agua, al menos de un agente farmacéuticamente activo adherido a la superficie de las partículas del portador, dichas partículas siendo considerablemente mayores que dichas micropartículas y siendo insolubles o poco solubles en agua, y un agente que promueve la bioadhesión y/o mucoadhesión adherido a la superficie de las partículas del portador.

2. Composición de acuerdo a la reivindicación 1, en la que las micropartículas de dicho agente o agentes activo(s) tienen un diámetro medio basado en peso menor de 10 μm.

3. Composición de acuerdo a las reivindicaciones 1 o 2, en la que el diámetro medio del tamiz de las partículas del portador es menor que 750 μm, preferentemente menor que 50 a 500 μm.

4. Composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que las partículas del portador comprenden un material frágil que se fragmentará fácilmente cuando es comprimido.

5. Composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que las partículas del portador contienen de 0,1 a 40 por ciento en peso del agente que promueve la bio/mucoadhesión, preferentemente menor que 2 a 25 por ciento en peso, basado en la composición total.

6. Composición de acuerdo a la reivindicación 5, en el que el agente que promueve la bio/mucoadhesión es seleccionado entre el grupo que consiste en polímeros reticulados, polímeros acrílicos, derivados de la celulosa, polímeros naturales que tienen propiedades bio/mucoadhesivas, y mezclas de éstos.

7. Una composición de acuerdo a la reivindicación 6, en el que el agente que promueve la bio/mucoadhesión es seleccionado del grupo que consiste en derivados de la celulosa y que comprenden la hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, sodio carboximetil celulosa, metil celulosa, etil hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y goma de celulosa modificada; mezclas de caramelos; almidón modificado; polímeros acrílicos que comprenden carbómero y sus derivados; óxido de polietileno; quitosana; gelatina; alginato de sodio; pectina; escleroglucano; goma de xanthan; goma de guar; poli - co-(éter metil vinílico- anhídrido maleico); y mezclas de éstos.

8. Una composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende además surfactante farmacéuticamente aceptable en una forma finamente dispersada e íntimamente mezclado con el agente o agentes activo(s).

9. Una composición de acuerdo a la reivindicación 8, en la que el surfactante está presente en una cantidad de 0,5 a 5 por ciento de peso de la composición, preferentemente de 0,5 a 3 por ciento de peso.

10. Una composición de acuerdo a las reivindicaciones 8 o 9, en el que el surfactante es seleccionado entre el grupo que consiste en lauril sulfato de sodio, polisorbatos, sales del ácido biliar y mezclas de éstos.

11. Una composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en las que las partículas del portador comprenden al menos un material seleccionado entre el grupo que consiste en polímeros farmacéuticamente aceptables, sales inorgánicas y mezclas farmacéuticamente aceptables o calidades co-tratadas de estos materiales.

12. Una composición de acuerdo a la reivindicación 11, en las que las partículas del portador comprenden al menos uno de los materiales seleccionados entre el grupo que consiste en celulosa, derivados de la celulosa, almidón, derivados del almidón, polímeros reticulados basados en almidón o celulosa, o polivinilpirrolidona.

13. Una composición de acuerdo a la reivindicación 11, en la que dicha sal inorgánica es seleccionada entre el grupo que consiste en fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico dihidratado, fosfato de calcio dibásico dihidratado, fosfato de calcio tribásico, carbonato de calcio y sulfato de bario.

14. Una composición sublingual de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que la composición contiene al menos un agente farmacéutico disgregador que promueve la dispersión de las partículas del portador con el agente o agentes activo(s) mezclado(s), sobre la mucosa sublingual.

15. Una composición sublingual de acuerdo a la reivindicación 14, en el que el agente que se disgrega es seleccionado entre el grupo que consiste en uniones de polivinilpirrolidona, carboximetil almidón, almidón natural, celulosa microcristalina, goma de celulosa, y mezclas de ésto.

16. Una composición sublingual de acuerdo a las reivindicaciones 14 o 15, en el que el agente que se disgrega está presente en una cantidad de 1 a 10 por ciento del peso de la composición.

17. Una composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que el agente farmacéuticamente activo es fentanil o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

18. Una composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, para el tratamiento de desórdenes agudos mediante administración sublingual.

19. Una composición de acuerdo a la reivindicación 18, para el tratamiento del dolor agudo o intenso mediante la administración sublingual de fentanil o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

20. Una composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o 17, para el tratamiento de desórdenes agudos mediante administración intranasal.

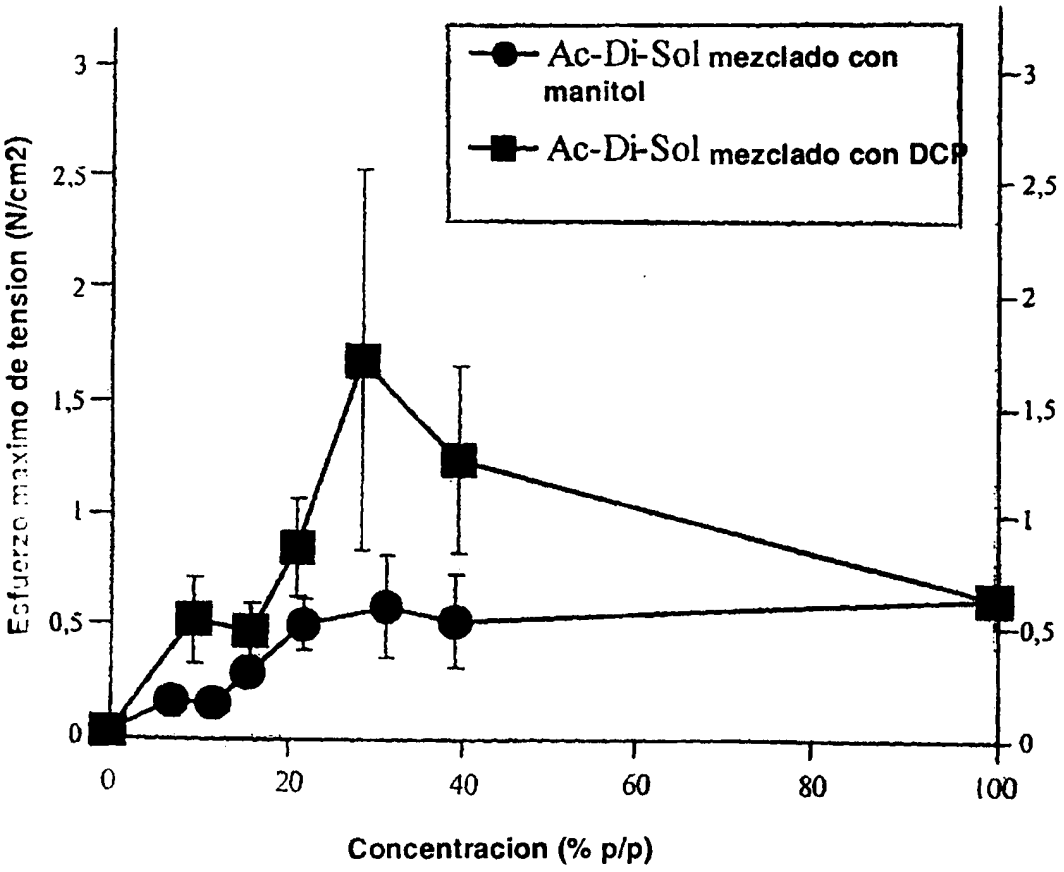
21. Una composición de acuerdo a la reivindicación 20, para el tratamiento del dolor agudo o intenso mediante administración intranasal de fentanil o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

22. Uso de una composición farmacéutica esencialmente libre de agua que contiene una cantidad eficaz al menos de un agente farmacéuticamente activo en forma de micropartículas adheridas a las superficies de las partículas del portador, que son considerablemente mayores que dichas micropartículas y son esencialmente insolubles o poco solubles en agua, y el agente que promueve la bioadhesión y/o mucoadhesión es adherido a la superficie de las partículas del portador para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de desórdenes agudos, en la que a un individuo aquejado con dicho desorden se le es administrado sublingualmente o intranasalmente al menos una unidad de dosis de aquella composición.

23. Uso de acuerdo a la reivindicación 22, en el que el agente farmacéuticamente activo es fentanil o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

24. Uso de acuerdo a la reivindicación 23, en el que el fentanil es administrado en una cantidad de 0,025 a 10 mg, preferentemente de 0,05 a 2 mg, por unidad de dosis.

25. Uso de una composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 16-21 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de desórdenes agudos, en el que a un individuo aquejado con dicho desorden se le es administrado sublingualmente o intranasalmente al menos una unidad de dosis de aquella composición.



Esfuerzo maximo de tension en la separacion de especimenes en polvo de la membrana de mucus como una funcion de la concentracion del Ac-Di-Sol molido mezclado con Manitol o DCP.
Valores medios ± D.S

FIG. 1