(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 398 925**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/485	(2006.01)
A61K 31/135	(2006.01)
A61K 31/4468	(2006.01)
A61M 5/30	(2006.01)
A61M 5/20	(2006.01)
A61M 37/00	(2006.01)
A61P 25/04	(2006.01)
A61M 5/19	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2007** **E 07802993 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012** **EP 2056825**

(54) Título: **Uso de formulaciones opioides en dispositivos para administración de fármacos sin aguja**

(30) Prioridad:

29.08.2006 EP 06119722

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.03.2013

(73) Titular/es:

EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)
2, AVENUE CHARLES DE GAULLE
1653 LUXEMBOURG, LU

(72) Inventor/es:

WOODWARD, JO

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 398 925 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

Uso de formulaciones opioides en dispositivos para administración de fármacos sin aguja.

La presente invención se refiere a un dispositivo para administración de fármacos sin aguja, que es adecuado para administrar fármacos a través de una superficie de piel a un cuerpo humano o animal y que comprende una composición farmacéutica con un opioide.

La presente invención se refiere además al uso de un opioide en un dispositivo para administración de fármacos sin aguja que es adecuado para inyectar medicación a través de una superficie de piel en el cuerpo humano o animal.

Asimismo, la invención se refiere a un método para tratar dolor intercurrente, inyectando un opioide en el cuerpo humano o animal usando un dispositivo de administración de fármacos sin aguja.

Antecedentes de la invención

El tratamiento de dolor crónico agudo que puede ser idiopático o consecuencia de enfermedades tales como cáncer, reumatismo y artritis es central para el tratamiento de estas dolencias. La gama de dolor que sienten, p. ej., los pacientes con tumores, comprende dolor del periostio y el hueso propiamente dicho, como también dolor visceral y dolor en los tejidos blandos.

Todas las formas de dolor crónico agudo tornan la vida diaria del paciente intolerable y con frecuencia conducen a estados depresivos. El éxito de una terapia del dolor que produzca una mejoría duradera de la calidad de vida para los pacientes tiene por lo tanto tanta importancia para el éxito de una terapia global como el tratamiento de las causas reales de la enfermedad.

Se ha convertido en práctica habitual el uso de analgésicos fuertes tales como opioides para tratar dolor crónico agudo en pacientes con cáncer, como también en pacientes que experimentan dolor debido a otras causas.

De forma típica, a los pacientes que experimentan dolor crónico se les ajusta la dosis de analgésicos fuertes con el fin de encontrar un intervalo de dosis adecuado para un opioide específico, tal como por ejemplo morfina u oxicodona. Una vez que se ha identificado una dosis adecuada para controlar en forma permanente la experiencia de dolor crónico de estos pacientes, la medicación se toma en un régimen con horarios, lo cual significa que se tomará una dosis determinada cada 8 horas, cada 12 horas o solamente una vez al día. Dichos pacientes que sin tratamiento del dolor sufrirían de sensación de dolor crónico típicamente se designan como pacientes con un dolor de fondo controlado.

Con el fin de lograr un control constante del dolor de fondo, los pacientes por lo general reciben las llamadas preparaciones de liberación controlada o liberación sostenida del analgésico en cuestión. Las preparaciones de liberación sostenida, particularmente de opioides, se conocen, p. ej., en la forma de los comprimidos "MST-Continus", "Palladon" y "Oxygesic" (todos comercializados por Mundipharma GmbH, Alemania). Estas presentaciones de liberación sostenida se caracterizan por liberar el agente activo durante un periodo de tiempo prolongado que permite reducir la frecuencia de administración de estas preparaciones. Esto a su vez posee una serie de ventajas importantes para el paciente, ya que el paciente puede, por ejemplo, dormir durante un periodo constante de 6 a 8 horas. A su vez, la frecuencia reducida de administración a menudo lleva al cumplimiento con la medicación por parte del paciente.

Si bien muchos pacientes con cáncer reciben actualmente tratamiento con opioides eficientemente, y puede considerarse que tienen dolor de fondo controlado, experimentan ocasionalmente un aumento transitorio del dolor hacia una intensidad mayor que la moderada usual.

Esta exacerbación de dolor moderado a agudo que "irrumpe" a pesar de un régimen analgésico con horarios para el tratamiento del dolor crónico típicamente se describe como dolor intercurrente (BTP). La expresión dolor intercurrente se ha aceptado en el léxico de los especialistas en tratamiento del dolor crónico y se refiere por lo tanto a una exacerbación transitoria del dolor que ocurre como fondo del dolor controlado y estable en un paciente que recibe terapia de analgésicos (véanse, p. ej., Portenoy et al (1990), *Pain,* 41:273-281, Cara et al (2004), *Pain,* 108:17-27, Portenoy et al (1999), *Pain,* 81:129-134 y Portenoy et al (2006) *The Journal of Pain,* 7(8):583-591). El fenómeno del dolor intercurrente también se ha denominado "dolor incidente" y "dolor episódico".

En estudios de poblaciones de cáncer, 50 a 90% de los pacientes con dolor crónico experimentan ataques de dolor intercurrente, que también se han descrito en pacientes tratados con opioides que padecen dolor crónico no consecuente de cáncer (véase Portenoy et al (2006), *The Journal of Pain,* 7(8):583-591).

Por consiguiente, aunque el tratamiento del dolor, indistintamente de su origen, con analgésicos fuertes como opioides no enfrenta hoy en día los mismos prejuicios de los médicos que en el pasado, un paciente con un buen ajuste de la dosis, que se encuentra bajo un buen régimen de dosis continuo de opioides puede incluso padecer ataques irritantes y dolorosos. Claramente, existe una fuerte necesidad de explicar el fenómeno del dolor

intercurrente, y se han hecho diferentes intentos en la técnica anterior de hacer que la vida de estos pacientes que sufren de ataques de dolor súbitos sea más confortable.

Para tratar el dolor intercurrente, un paciente típicamente recibirá una cantidad adicional de un analgésico fuerte tal como el opioide que toma constantemente para controlar el dolor de fondo.

Dado que los ataques intercurrentes por lo general ocurren de manera súbita y necesitan tratarse en una escala pequeña de tiempo, estas cantidades de dosis de analgésico adicionales usualmente se proveen en la forma de una preparación de acción rápida. En el caso de los opioides, se puede entonces administrar la dosis adicional o bien por vía parenteral, lo que ofrecería un inicio inmediato de la acción, o alternativamente pueden administrarse preparaciones de opioides de liberación inmediata por vía oral, tales como p. ej., morfina y oxicodona.

Las presentaciones inmediatas orales pueden adoptar la forma de líquidos o comprimidos de liberación inmediata.

En vista del reconocimiento de que el dolor intercurrente representa un problema clínico importante, dicha "medicación de rescate" ha sido ampliamente aceptada para tratar el dolor.

No obstante, ya que las formulaciones de opioides de acción corta se utilizan típicamente para tratar ataques de dolor intercurrente “según sea necesario” en pacientes que ya se encuentran bajo un régimen de opioides fijo, se deben tomar precauciones para no someter al paciente a una sobredosis. Además, con las formulaciones de opioides de acción corta tales como líquidos que se administran o bien por ruta oral o parenteral, hay una notoria tendencia al abuso por parte de pacientes que no intentan tomar la medicación para tratar el dolor sino que tratan de aislar sus opioides y usarlos para propósitos recreativos.

RIPAMONTI ET AL (2005), en "Palliative medical management", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, SUPPLEMENT, PERGAMON, OXFORD, GB, volumen 3(3):203-219 describe: microenemas que comprenden un opioide (morfina), que se administran por vía rectal como una inyección intravenosa rápida usando una jeringa sin aguja; dichos microenemas se administran exitosamente en pacientes con dolor intercurrente.

Dada la posibilidad de que la exposición a formulaciones de opioides de acción corta podría aumentar el riesgo de abuso entre la subpoblación con predisposición al abuso o adicción, es prudente implementar dosis de rescate según caso por caso después de una evaluación cautelosa de riesgos y beneficios. Esto típicamente conduce a la situación en que los pacientes que sufren dolor intercurrente reciben la medicación de acción corta necesaria bajo la supervisión de un médico que, desde ya, obstaculiza en gran medida la libertad de dichos pacientes de tomar el medicamento requerido en cualquier sitio y punto de tiempo. La administración parenteral de opioides de acción corta también sufre intensamente la baja aceptación de administrar un medicamento mediante un dispositivo con aguja.

Asimismo, se descubrió que los pacientes bajo un régimen de dosis oral algunas veces encuentran el inicio de la acción de una dosis oral demasiado lento para experimentar rescate y por lo tanto típicamente se logran mejores resultados en el tratamiento de los ataques de dolor intercurrente con medicación de “rescate” parenteral.

Por lo tanto, existe una fuerte necesidad en la técnica de proveer una composición farmacéutica que permita el tratamiento del dolor intercurrente y que el paciente pueda tomarla según sea necesario sin supervisión médica en cualquier momento. A la vez, estas composiciones farmacéuticas deberían ser menos propensas al abuso, ya que son formulaciones de opioides de acción rápida que comúnmente se utilizan para tratar ataques de dolor intercurrente.

Objeto y compendio de la invención

Es un objeto de la presente invención proveer un medicamento que pueda utilizarse como medicación de rescate para tratar el dolor intercurrente. Es también un objeto de la presente invención proveer un dispositivo para administración de fármacos que permita administrar un medicamento adecuado para tratar el dolor intercurrente, que pueda ser administrado por los propios pacientes a demanda y que sea menos propenso a provocar abuso, como lo hacen las formulaciones de opioides de acción corta comúnmente utilizadas para tratar ataques de dolor intercurrente.

Una realización de la presente invención se refiere entonces a un dispositivo para administración de fármacos sin aguja adecuado para inyectar una composición farmacéutica a través de una superficie de piel a un cuerpo humano o animal, donde el dispositivo para administración de fármacos sin aguja comprende:

a) una carcasa;

b) un medio para generar una fuerza capaz de empujar una composición farmacéutica desde un envase hacia un cuerpo humano o animal a través de una superficie de piel;

c) un medio para transmitir dicha fuerza para empujar la composición farmacéutica desde un envase hacia un cuerpo humano o animal a través de una superficie de piel;

d) un medio para activar el dispositivo;

e) y una composición farmacéutica que comprende por lo menos un opioide, en donde el dispositivo para administración de fármacos sin aguja es un inyector de tipo pluma, en donde la formulación de opioide está contenida dentro de un recipiente reemplazable y donde la formulación de opioide se dispone dentro de dicho recipiente separada de una segunda formulación que comprende un antagonista de opioides.

Dicho opioide puede estar presente en la composición farmacéutica en la forma de una disolución, un sólido, una dispersión o una suspensión.

Se prefieren los opioides del grupo que consiste en tramadol, dihidrocodeína, oxicodona, morfina, hidromorfona, oximorfona, nalbufina, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo, sulfentanilo, remifentanilo y buprenorfina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los opioides particularmente preferidos son hidromorfona y oxicodona, donde también se prefieren particularmente sus sales de hidrocloruro.

La presente invención también se refiere al uso de por lo menos un opioide en un dispositivo para administración de fármacos sin aguja adecuado para inyectar una composición farmacéutica a través de una superficie de piel en un cuerpo humano o animal.

Incluso otra realización de la presente invención se refiere al uso de por lo menos un opioide para uso en el tratamiento del dolor intercurrente, en donde dicho opioide se administra a través de una superficie de piel a un cuerpo humano o animal usando un dispositivo para administración de fármacos sin aguja.

La presente invención también se refiere a un dispositivo para administración de fármacos sin aguja que es adecuado para inyectar un medicamento a través de una superficie de piel en un cuerpo humano o animal para para uso en el tratamiento del dolor intercurrente. En este último caso, el dispositivo para administración de fármacos comprenderá, por supuesto, una composición farmacéutica que comprenda por lo menos un opioide.

En todos los casos anteriormente mencionados, el por lo menos un opioide puede estar presente en la forma de un sólido, líquido, dispersión o suspensión.

También se prefiere usar opioides que consisten en tramadol, dihidrocodeína, oxicodona, morfina, hidromorfona, oximorfona, nalbufina, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo, sufentanilo, remifentanilo y buprenorfina. Los opioides particularmente preferidos son hidromorfona y oxicodona y sus sales de hidrocloruro.

Incluso otra realización de la presente invención se refiere a un método para tratar dolor intercurrente en un paciente que lo necesita, en donde por lo menos un opioide se administra al paciente usando un dispositivo de administración de fármacos sin aguja adecuado para inyectar medicación a través de una superficie de piel en un cuerpo humano o animal.

Nuevamente, el opioide puede estar presente en la forma de una disolución, sólido, dispersión o suspensión. Se prefieren los opioides tales como el grupo que consiste en tramadol, dihidrocodeína, oxicodona, morfina, hidromorfona, oximorfona, nalbufina, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo, sufentanilo, remifentanilo y buprenorfina, con un foco particular en hidromorfona, oxicodona y sus sales de hidrocloruro.

Descripción detallada de la invención

En el contexto de la presente invención, la expresión "dolor intercurrente" se refiere a un incremento transitorio del dolor hacia una intensidad más que moderada que ocurre en un dolor inicial de intensidad moderada o menos.

"Dolor inicial" es el dolor que el paciente indica como la experiencia de intensidad de dolor medio durante 12 horas o más, donde el paciente se encuentra bajo un régimen de opioides para tratar el dolor crónico.

Las intensidades de dolor de dolor inicial típicamente se determinan usando métodos comunes tales como una escala numérica-analógica (NAS). La determinación de los ataques de dolor intercurrente y el dolor inicial se ha descrito en detalle en la publicación precedentemente mencionada de Portenoy (véase particularmente Portenoy et al. (1999) *(The Journal of Pain* 7(8):583-591) y en Portenoy et al (1999) *Pain* 81:129-134). Por lo tanto, la designación de dolor inicial controlado requerirá que se satisfagan dos criterios. Primero, los pacientes deberán responder afirmativamente a la pregunta "¿Su dolor actualmente tiene un componente que usted describiría como "constante" o "prácticamente constante" o sería constante o prácticamente constante si no fuese por el tratamiento que está recibiendo?". En segundo lugar, dichos pacientes deberán tratarse con un régimen de opioides que sea coherente con un control de dolor relativamente bueno. El experto en la técnica sabrá, desde ya, cómo determinar el dolor inicial de control en base a la información provista en las dos referencias. El dolor intercurrente se identificará luego como una reagudización del dolor que el paciente experimenta por encima del nivel de dolor inicial controlado.

La intensidad de dolor puede por ende calificarse usando, p. ej., una escala categórica de 5 puntos con los ítems "ninguno", "ligero", "moderado", "intenso" y "atroz". Por definición, un paciente experimentará un ataque de dolor intercurrente si este ataque ha sido calificado por el paciente como intenso o atroz.

Como se mencionó anteriormente, una realización de la presente invención se refiere a un dispositivo para administración de fármacos sin aguja para inyectar una composición farmacéutica a través de una superficie de piel en un cuerpo humano o animal, en donde el dispositivo para administración de fármacos sin aguja comprende:

a) una carcasa;

b) un medio para generar una fuerza capaz de empujar una composición farmacéutica desde un envase hacia un cuerpo humano o animal a través de una superficie de piel;

c) un medio para transmitir dicha fuerza para empujar la composición farmacéutica desde un envase hacia un cuerpo humano o animal a través de una superficie de piel;

d) un medio para activar el dispositivo;

e) una composición farmacéutica que comprende por lo menos un opioide, en donde el dispositivo para administración de fármacos sin aguja es un inyector de tipo pluma, en donde la formulación de opioides está contenida dentro de un recipiente reemplazable y en donde la formulación de opioides se dispone dentro de dicho recipiente separada de una segunda formulación que comprende un antagonista de opioides.

Por consiguiente, la presente invención se refiere en una realización a dispositivos inyectores sin agujas como los descritos en la técnica anterior, con la diferencia de que los dispositivos inyectores se cargan con una composición farmacéutica que comprende un opioide.

El experto en la técnica sabe claramente, por supuesto, que se pueden utilizar diferentes inyectores de tipo pluma sin agujas como aquellos descritos en la técnica anterior. El experto en la técnica sabe también que estos distintos dispositivos inyectores de tipo pluma sin agujas como aquellos descritos en la técnica anterior, p. ej., insulina u hormonas tales como el factor de crecimiento humano y la hormona estimuladora de folículos, difieren en cuanto a sus elementos mecánicos y construcción.

No obstante, si bien estas diferencias en construcción pueden imponer ciertos requerimientos sobre el tipo de composición farmacéutica que puede utilizarse dentro de los dispositivos para administración de fármacos, el experto en la técnica entenderá que estas diferencias constructivas de los dispositivos inyectores sin agujas de la técnica anterior no tienen importancia con respecto a la presente invención, que se basa en la sorprendente comprobación de que dichos inyectores de tipo pluma sin aguja pueden utilizarse idealmente para tratar dolor intercurrente administrando analgésicos fuertes tales como opioides.

En consecuencia, se puede usar un dispositivo inyector sin aguja que contenga dosis de analgésicos pre-rellenadas y pre-dosificadas que se propulsen desde el inyector mediante gas inerte comprimido. La presión será suficiente como para perforar el medicamento líquido a través de la superficie de piel del paciente.

Por lo tanto, se puede usar para los propósitos de la presente invención, por ejemplo, el dispositivo inyector sin aguja descrito en la patente estadounidense 5.851.198.

También se pueden usar los dispositivos inyectores de tipo pluma descritos en el documento WO 03/015843 A2.

En una realización preferida, se pueden usar los dispositivos inyectores de tipo pluma descritos en los documentos WO 03/023773 A1 y WO 2004/014468 A1, ambos para Caretek Medical Ltd.

El experto en la técnica sabrá, desde ya, que existen varios medios para generar una fuerza capaz de empujar un medicamento desde un envase hacia un cuerpo humano o animal a través de una superficie de piel. Estos medios para generar una fuerza pueden comprender, p. ej., gases comprimidos o tecnología de pulverización.

De modo similar, el experto en la técnica también conoce los medios para transmitir dicha fuerza, como los medios para activar el dispositivo.

Si bien algunos de los dispositivos para administración de fármacos anteriormente mencionados dependen de la tecnología que suministra el fármaco creando un chorro líquido muy fino a alta velocidad que crea su propio orificio en la piel, la tecnología descrita en los documentos WO 03/023773 A1 y WO 2004/014668 A1 depende de una tecnología alternativa en la que un proyectil pionero es forzado primero a través de la piel seguido por él medicamento, lo que asegura una transferencia eficiente del agente activo a través de la superficie de piel. Una de las ventajas de las tecnologías descritas en los documentos WO 03/023773 A1 y WO 2004/014468 A1 es que uno puede usar una composición farmacéutica que comprende el agente activo en estado sólido, estado líquido, en estado semisólido, como una pasta o en estados líquidos de diferente viscosidad. Por lo tanto, los dispositivos descritos en los documentos WO 03/023773 A1 y WO 2004/014468 A1 permiten administrar analgésicos y particularmente opioides para tratar el dolor intercurrente en la forma de un líquido que puede estar contenido por

una membrana, como un líquido con una viscosidad de por lo menos 5000 centipoises, como un semisólido, como una pasta que tiene una consistencia maleable blanda, como un gel que es un líquido dispersado en un sólido o en estado sólido.

Las ventajas de usar un dispositivo para administración de fármacos sin aguja que comprende por lo menos un opioide para tratar el dolor intercurrente incluyen, entre otras, que un paciente puede usar este dispositivo y no sentirá el mismo malestar que con la clásica tecnología de aguja. Esto aumentará significativamente la facilidad de administración y al mismo tiempo disminuirá la irritación en la piel que puede ocurrir con el uso de tecnología de aguja clásica.

Además, dado que los agentes activos, en este caso opioides, se administran a través de la superficie de la piel, el agente activo se reabsorbe sistémicamente en una escala de tiempo corta, proporcionando el inicio rápido de la acción que se necesita para tratar el dolor intercurrente de modo eficiente.

Asimismo, los dispositivos inyectores de tipo pluma son mucho menos propensos a generar abuso. Por ejemplo, un inyector de tipo pluma desechable puede comprender la dosis del opioide ya incorporada en un inyector listo para usar, lo que podría complicar mucho más aislar la formulación analgésica del inyector de tipo pluma en comparación, p. ej., con las formulaciones líquidas de la técnica anterior que deben tomarse oralmente. Si, por el otro lado, la formulación está contenida dentro de un recipiente reemplazable que se ha de insertar en el inyector de tipo pluma, el recipiente puede estar diseñado para dificultar el aislamiento de la formulación analgésica. El experto en la técnica sabe muy bien que es posible construir el dispositivo inyector de tipo pluma sin aguja de modo tal que sea muy difícil aislar una formulación opioide de un dispositivo de administración de fármacos sin aguja. La formulación opioide se dispone dentro del recipiente separada de otra formulación que comprende un antagonista de opioides en cantidades relevantes. Las dos formulaciones se disponen en el recipiente del inyector de tipo pluma sin aguja, de modo tal que si alguien trata de desarmar el recipiente, ambas formulaciones se pondrán en contacto, lo cual prevendrá cualquier abuso parenteral de las formulaciones (llamado enfoque de dos cámaras).

Dependiendo de los elementos constructivos, el inyector de tipo pluma sin aguja para administrar opioides con el fin de tratar ataques de dolor intercurrente puede estar configurado para permitir la administración de una dosis individual solamente o una administración repetida. Por lo tanto, los dispositivos inyectores de tipo pluma sin agujas pueden ser para un solo uso o para múltiples usos, y pueden consistir, p. ej., en un inyector desechable o reutilizable. Los distintos materiales constructivos que pueden ser necesarios para fabricar un dispositivo inyector de tipo pluma sin aguja, o bien con inyector de uno solo uso o de múltiples usos, se conocen en la técnica de otros dispositivos inyectores de tipo pluma tales como aquellos utilizados para aplicación de insulina u hormona del crecimiento.

Dependiendo del tipo de dispositivo inyector de tipo pluma sin aguja, la cantidad de dosificación del opioide puede prefijarse o ser ajustable. Un dispositivo inyector de tipo pluma con una cantidad de dosificación ajustable de opioide tendrá la ventaja de que un paciente responsable podría administrarse la dosis, dependiendo de la intensidad del ataque de dolor. Por otra parte, una cantidad de dosificación prefijada reducirá además el abuso potencial de las composiciones analgésicas contenidas dentro de los dispositivos inyectores de tipo pluma sin agujas. Otras ventajas y realizaciones de los dispositivos inyectores de tipo pluma sin agujas que comprenden las composiciones farmacéuticas con por lo menos un opioide serán obvias para el experto en la técnica.

En cuanto a la composición farmacéutica que comprende por lo menos un opioide, el experto en la técnica sabe, desde ya, claramente que estas formulaciones pueden adoptar distintas formas y que opcionalmente comprenden distintos excipientes farmacéuticamente aceptables en caso de ser necesarios.

Al diseñar la formulación del por lo menos un opioide para el dispositivo inyector de tipo pluma sin aguja descrito, el experto en la técnica deberá tener en cuenta principalmente dos aspectos.

Ya que el propósito de la presente invención es utilizar los dispositivos inyectores de tipo pluma sin agujas anteriormente mencionados para tratar ataques de dolor intercurrente, las composiciones farmacéuticas contenidas dentro del inyector tendrán que asegurar que el agente activo sea capaz de ejercer un rápido inicio de la acción. Como las composiciones farmacéuticas que comprenden el por lo menos un opioide se administrarán por inyección a través de la superficie de la piel, el inicio de la acción típicamente ocurre antes en comparación con una situación en la que la misma formulación se administra oralmente.

No obstante, el experto en la técnica asegurará, por supuesto, que si el agente farmacéuticamente activo se administra, p. ej., en forma líquida por inyección, el líquido proporcione las características de una formulación de liberación inmediata. Por lo tanto, el experto en la técnica, teniendo en mente el tratamiento del dolor intercurrente, evitará por supuesto el uso de excipientes y componentes conocidos por retardar significativamente la liberación y reabsorción del agente activo por el cuerpo humano o animal una vez que el agente activo haya sido inyectado. El segundo aspecto que considerará el experto en la técnica al desarrollar la composición farmacéutica del agente activo será que esta composición sea compatible con los requerimientos mecánicos del inyector de tipo pluma sin aguja que se ha de utilizar.

Como ya se describió, el experto en la técnica puede considerar una composición farmacéutica que comprenda el agente activo en forma sólida, líquida, dispersada o suspendida.

Actualmente se prefiere usar una formulación líquida del opioide. En su realización más simple tal como una formulación líquida, puede comprender p. ej., morfina u oxicodona en una disolución salina a valores de pH fisiológico. No obstante, el experto en la técnica puede también considerar el uso para inyectar el agente activo en estado sólido. En este contexto, está claro que cuanto más fino sea el tamaño de las partículas sólidas de los agentes activos, más rápido será reabsorbido sistémicamente el activo por el paciente.

Con respecto a los opioides que se han de utilizar, el experto en la técnica considerará el uso de la base libre como también sus sales farmacéuticamente aceptables o derivados que se conocen por ser también terapéuticamente activos y farmacéuticamente aceptables. Si en el contexto de la presente invención se menciona un opioide, esto se refiere siempre a la base libre como también a las sales farmacéuticamente aceptables o a los derivados anteriormente mencionados.

Si, por ejemplo, se menciona oxicodona, esto también comprende, además de la base libre, su hidrocloruro, sulfato, bisulfato, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, fosfato, malato, maleato, hidrobromo, hidroyoduro, fumarato, succinato y similares.

En caso de hidromorfona y oxicodona, se preferirá la sal de hidrocloruro.

Como se mencionó anteriormente, se prefieren los opioides para tratar el dolor intercurrente, y estos opioides pueden incluir morfina, oxicodona, hidromorfona, propoxifeno, nicomorfina, dihidrocodeína, diamorfina, papaveretum, codeína, etilmorfina, fenilpiperidina y sus derivados, metadona, dextropropoxifeno, buprenorfina, pentazocina, tilidina, tramadol, hidrocodona. Otros ejemplos para analgésicos opioides utilizables de acuerdo con la invención son buprenorfina, meperidina, oximorfona, alfaprodina, anileridina, dextromoramida, metopona, levorfanol, fenazocina, etoheptazina, propiram, profadol, fenampromida, tiambuten, folcodeína, codeína, dihidrocodeinon, fentanilo, 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi-^'-ciclohexeno, 3-dimetilamino-0-(4-metoxifenil-carbamoil)-propiofenona oxima, (-)β-2'-hidroxi-2,9-dimetil-5-fenil-6,7-benzomorfona,(-)2'-hidroxi-2-(3-metil-2-butenil)-9-metil-5-fenil-6,7-benzomorfano, pirinitramida, (-)α-5,9-dietil-2'hidroxi-2-metil-6,7-benzomorfano, etil 1-(2-dimetilaminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-3-metil-4-oxo-6-fenil-indol-2-carboxilato, 1-benzoilmetil-2,3-dimetil-3-(m-hidroxi-fenil) -piperidina, N-alil-7α (1-R-hidroxi-1-metilbutil)-6,14-endo-etanotetrahidronororipavina,(-)2'-hidroxi-2-metil-6,7-benzomorfano,noracilmetadol, fenoperidina, α-d1-metadol, α-1-metadol, β-d1-acetilmetadol, α-1-acetilmetadol y β-1-acetilmetadol.

Se prefiere particularmente el grupo de opioides que comprende tramadol, dihidrocodeína, oxicodona, morfina, hidromorfona, oximorfona, nalbufina, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo, sulfentanilo, remifentanilo y buprenorfina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización particularmente preferida de la presente invención se refiere al uso de los opioides oxicodona o hidromorfona y preferiblemente de sus sales de hidrocloruro para tratar los ataques de dolor intercurrente, implementando una formulación de oxicodona o hidromorfona en un dispositivo para administración de fármacos sin aguja como el anteriormente descrito e inyectándola a través de la piel en el cuerpo humano o animal.

La dosis que se ha de administrar para tratar ataques de dolor intercurrente eficientemente tendrá que ser determinada para cada opioide por separado. No obstante, se prefiere usar entre aproximadamente 10% y 30% de la dosis que un paciente con dolor inicial controlado que se ajusta a un régimen de opioides recibirá durante un día por administración oral. Se prefiere además usar aproximadamente 10 a 20% y aproximadamente 15% de la dosis que un paciente con dolor inicial controlado recibe por administración oral en un día. El experto en la técnica sabe además que, particularmente si un paciente es tratado con una alta dosis de opioides, 10%-15% de la dosis diaria tomada por boca será suficiente.

El término "aproximadamente" indica una desviación del valor especificado de 10% y preferiblemente de 5%.

La persona con experiencia en la técnica sabe claramente que esta dosis calculada se refiere a la cantidad de dosificación para tratar dolor intercurrente por administración de una formulación analgésica por vía oral. De acuerdo con la invención, la formulación analgésica se inyectará subcutáneamente, el experto en la técnica típicamente dividirá la dosis para tratar el dolor intercurrente por administración oral por un factor específico para cada opioide. Este factor típicamente se basa en dosis por vía oral:intravenosa conocidas y refleja el hecho de que no puede ocurrir un efecto de primer paso tras la administración parenteral para muchos opioides u otros analgésicos. Ninguno de dichos factores adicionales es usualmente necesario si la cantidad de referencia del opioide se refiere a administración parenteral por día para lograr dolor de fondo controlado.

En el caso de morfina, este factor será, p. ej., aproximadamente 3, en caso de hidromorfona, este factor será. p. ej., aproximadamente 5, en caso de oxicodona, este factor será aproximadamente 2, en caso de tramadol, este factor será, p. ej., aproximadamente 1, en caso de codeína, este factor será p. ej., aproximadamente 5.

Se entiende que las relaciones por boca: intravenosas anteriormente mencionadas son guías para definir la dosis requerida. La variabilidad entre pacientes requiere que a cada paciente se le ajuste cautelosamente la dosis a la dosis apropiada.

En el caso de morfina, la dosis diaria administrada por vía oral oscila entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 1000 mg por día por vía oral. La dosis de morfina que se ha de administrar para tratar ataques de dolor intercurrente por vía oral estará por lo tanto en el intervalo de aproximadamente 3-9 mg a aproximadamente 100 a 300 mg. Un intervalo preferido para una relación de morfina por vía oral para tratar dolor intercurrente será de aproximadamente 3-9 mg a aproximadamente 40 mg a 120 mg. La dosis a administrar para tratar ataques de dolor intercurrente subcutáneamente estará por consiguiente en el intervalo de aproximadamente 1-3 mg a aproximadamente 33 a 50 mg y preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1 a 3 mg a aproximadamente 13-40 mg.

Para hidromorfona, se sabe que una dosis diaria típica en un estado estable oscila entre aproximadamente 2 mg a aproximadamente 400 mg. El intervalo de dosis para tratar ataques de dolor intercurrente por vía oral oscilará entonces entre aproximadamente 0,2 – 0,6 mg y aproximadamente 40 -120 mg y preferiblemente entre aproximadamente 0,4 – 1,2 mg hasta aproximadamente 6,4 – 19,2 mg. La dosis que se ha de administrar para tratar ataques de dolor intercurrente por vía subcutánea estará en el intervalo de aproximadamente 0,04 – 0,12 mg hasta aproximadamente 8 a 20 mg y preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,08 – 0,24 mg a aproximadamente 1,3 – 5,9 mg.

Para tramadol, la dosis típica oscila entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 600 mg y preferiblemente entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 400 mg por día durante una aplicación en estado estable. En un escenario de tratamiento típico para el dolor intercurrente, se administrarán por lo tanto por vía oral o subcutánea entre aproximadamente 5-15 mg y aproximadamente 60 -180 mg de tramadol y preferiblemente entre aproximadamente 5-15 mg y aproximadamente 40 - 120 mg.

El fentanilo se administra típicamente en una cantidad de 600 µ.g a 2,4 mg por día o bien por vía intravenosa o transdérmica. Por ende, la dosis para tratar ataques de dolor intercurrente estará entre aproximadamente 60 -180 µg y aproximadamente 0,24 mg y 0,72 mg.

La codeína se administra típicamente por vía subcutánea en una cantidad de hasta 240 mg. Por lo tanto, la dosis para tratar ataques de dolor intercurrente por vía subcutánea estará entre aproximadamente 24—72 mg.

La dihidrocodeína se administra típicamente por vía intravenosa en una cantidad de hasta 320 mg. Por lo tanto, la dosis para tratar ataques de dolor intercurrente por vía subcutánea estará entre aproximadamente 32-96 mg.

En el caso de oxicodona, la cantidad de dosis típica oscila entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 800 mg por día. Para tratar ataques de dolor intercurrente se usarán típicamente por vía oral entre aproximadamente 0,5 – 1,5 mg y aproximadamente 80 a 240 mg de oxicodona, y preferiblemente entre aproximadamente 1 - 3 mg y aproximadamente 16-48 mg. La dosis que se ha de administrar para tratar ataques de dolor intercurrente subcutáneamente estará por consiguiente en el intervalo de aproximadamente 0,25 – 0,75 mg a aproximadamente 40 a 120 mg y preferiblemente aproximadamente 0,5- 1,5 mg a aproximadamente 8-24 mg.

Todo lo anteriormente mencionado se refiere preferiblemente a las respectivas sales de hidrocloruro.

El experto en la técnica ha de entender que la cantidad de opioide que se ha de administrar para tratar eficientemente un ataque de dolor intercurrente dependerá por lo tanto de la cantidad que se utilice diariamente para lograr controlar el dolor de fondo. Por ende, en un paciente que se va a tratar por ataques de dolor intercurrente y que se encuentra, por ejemplo, en una dosis de 32 mg de hidromorfona por día, por vía oral, una cantidad típica considerada para tratar los ataques de dolor intercurrente oscilará, p. ej., entre 3,2 y 9,6 mg por vía oral o entre 1 y 3 mg por vía subcutánea o intravenosa. Si otro paciente que también recibe un tratamiento con hidromorfona se encuentra en un esquema de 8 mg diarios, la cantidad necesaria para tratar ataques de dolor intercurrente de manera eficiente puede oscilar, p. ej., entre 0,8 y 2,4 mg por vía oral o entre 0,2 y 0,5 mg iv.

Con respecto a la cantidad precisa de opioide que se necesitará para tratar de modo eficiente un ataque de dolor intercurrente, un experto en la técnica tendrá en cuenta varios factores. Como se señaló previamente, un factor será la dosis diaria total que toma el paciente para lograr un dolor inicial controlado. Esta dosis total será típicamente la dosis que se toma durante el periodo de 24 horas por vía oral y 10 a 30% de esa dosis será una primera buena aproximación para tratar el dolor intercurrente por vía oral. Sin embargo, dentro de ese intervalo de 10 a 30%, la cantidad específica puede depender de la frecuencia e intensidad de los ataques de dolor intercurrente, y para administración subcutánea mediante un dispositivo para administración de fármacos sin aguja por inyección subcutánea, la cantidad por lo general será inferior.

El experto en la técnica está familiarizado en medir la frecuencia y la intensidad de los ataques de dolor intercurrente en ensayos clínicos. El diseño de dichos ensayos clínicos se describe en detalle, p. ej., en la publicación anteriormente mencionada de Portenoy et al *(The Journal of Pain* (2006) 7(8):583-591). A partir de esta publicación, se puede observar que en el caso de pacientes no enfermos de cáncer que padecen dolor controlado crónico, la

aparición típica de ataques de dolor intercurrente será de aproximadamente 2,4 ataques por día en la mayoría de los pacientes. Además, la tabla 2 de esta publicación exhibe un buen panorama de los distintos síntomas de dolor que pueden clasificarse como ataques de dolor intercurrente. El experto en la técnica también estará familiarizado con el tipo de ensayos clínicos y el diseño de dichos ensayos clínicos con el fin de determinar el dolor inicial controlado y los ataques de dolor intercurrente. Típicamente, una persona experimentada en la técnica diseñará un ensayo para un grupo de aproximadamente 15 a 100 personas. No obstante, puede ser suficiente un grupo de 20 pacientes. Estos pacientes se inscriben en dicho ensayo en base a determinados criterios de inclusión y exclusión que siguen las recomendaciones de las autoridades reguladoras tales como FDA y EMEA. En las referencias anteriormente mencionadas puede hallarse una buena revisión de los criterios de inclusión típicos, tales como edad, sexo, raza, peso corporal, estado físico, tipo y frecuencia de medicación, etc.

Se ha establecido precedentemente que una de las ventajas de usar formulaciones de opioides en un dispositivo para administración de fármacos sin aguja es que es menos propenso el abuso de las formulaciones opioides, dado que es más difícil aislar dichas formulaciones de dicho dispositivo.

Con el fin de reducir incluso más el abuso potencial de dichas formulaciones, se incorpora un recipiente adicional que comprende antagonistas de opioides tales como naltrexono, naloxona, nalmefeno, nalorfina, nalbufina, naloxoneazinen, metilnaltrexona, ketilciclazocina, norbinaltorfimina, naltrindol, 6-β-naloxol y 6-β-naltrexol o sus sales farmacéuticamente aceptables a un sistema inyector de tipo pluma, siguiendo el planteamiento de dos cámaras anteriormente mencionado. Por consiguiente, las formulaciones de antagonista y opioide están separadas y solamente entran en contacto si uno intenta intencionalmente desarmar el inyector de tipo pluma y/o romper el recipiente con el fin de aislar la formulación de opioide. Este planteamiento previene el aislamiento de los opioides sin el antagonista y por ende el abuso parenteral.

Los antagonistas especialmente preferidos comprenden naltrexona, nalmefeno y naloxona. Se prefiere específicamente como antagonista la naloxona y su sal de hidrocloruro.

El experto en la técnica sabe bien que la formulación de opioide que se ha de administrar con el inyector de tipo pluma deberá por lo general comprender antagonistas de opioides en una cantidad relevante, ya que esto induciría los síntomas de abstinencia en lugar del tratamiento eficiente del dolor intercurrente.

No obstante, en una realización se puede considerar la incorporación de las composiciones farmacéuticas en el sistema inyector de tipo pluma y/o en el recipiente que comprende los opioides y particularmente los opioides tramadol, dihidrocodeína, oxicodona, morfina, hidromorfona, oximorfona, nalbufina, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo, sulfentanilo, remifentanilo y buprenorfina junto con antagonistas de opioides tales como naltrexona, naloxona, nalmefeno, nalorfina, nalbufina son un antagonista de los receptores μ y antagonista de los receptores k naloxoneazinen, metilnaltrexona, ketilciclazocina, norbinaltorfimina, naltrindol, 6-β-naloxol y 6-β-naltrexol o sus sales farmacéuticamente aceptables en una formulación.

Esto puede considerarse si se incluyen muy bajas dosis del antagonista en la formulación, a saber solamente 10^5 a 10^9 menos antagonista que el agonista de opioides. Tales bajas dosis de antagonista no inducirían síntomas de abstinencia ni afectarían la eficacia del tratamiento del dolor, pero podrían reducir el desarrollo de tolerancia y/o hiperalgesia (Burns et al (2005) *Recent developments in pain research:* 115-136). En este contexto, los antagonistas de acción periférica alvimopan y metilnaltrexona pueden preferirse particularmente, ya que deberían también permitir contrarrestar la constipación y los vómitos. Además, si se seleccionaran antagonistas de opioides de acción periférica tales como metilnaltrexona o alvimopan o alternativamente antagonistas de los receptores de opioides basados en péptidos, no se observará prácticamente ninguna reducción en la eficacia analgésica.

Como se describió anteriormente, un objeto de la presente invención es el uso de las formulaciones de opioides anteriormente mencionadas de tramadol, dihidrocodeína, oxicodona, morfina, hidromorfona, oximorfona, nalbufina, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo, sufentanilo, remifentanilo y buprenorfina en las cantidades anteriormente indicadas en un dispositivo para administración de fármacos sin aguja adecuado para inyectar una composición farmacéutica a través de una superficie de piel en un cuerpo humano o animal. Dicho dispositivo inyector sin aguja puede entonces utilizarse para tratar ataques de dolor intercurrente.

En consecuencia, una realización de la presente invención también se refiere al uso de por lo menos un opioide en las cantidades anteriormente indicadas para uso en el tratamiento del dolor intercurrente donde el por lo menos un opioide en las cantidades indicadas se administra a través de una superficie de piel a un cuerpo humano o animal usando un dispositivo para administración de fármacos sin aguja adecuado para inyectar medicación a través de una superficie de piel en un cuerpo humano o animal.

La aplicación de opioides tales como tramadol, dihidrocodeína, oxicodona, morfina, hidromorfona, oximorfona, nalbufina, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo, sulfentanilo, remifentanilo y buprenorina en las cantidades anteriormente indicadas usando dispositivos inyectores de tipo pluma sin agujas es clara.

Primero, los ataques de dolor intercurrente no se tratan con formulaciones orales que, como se describió precedentemente, pueden no proveer un inicio de la acción lo suficientemente rápido. Al mismo tiempo, se evita la desventaja de la aplicación parenteral que resulta del uso de tecnología con agujas. Por lo tanto, debido a la

facilidad de uso de dichos dispositivos inyectores de tipo pluma sin agujas, el paciente puede tomar la medicación e inyectársela en cualquier momento y lugar, cuando y donde sea necesario. Asimismo, si el dispositivo inyector de tipo aguja permite múltiples usos o ajustes de la dosis, la administración de la medicación puede ajustarse a la frecuencia e intensidad de los ataques de dolor. Por otra parte, si la frecuencia e intensidad de los ataques de dolor que a menudo se conocen (véanse las publicaciones mencionadas anteriormente de Portenoy et al), un paciente puede usar dispositivos inyectores de tipo pluma sin aguja desechables que comprendan las formulaciones de opioides y administrar una dosis predescrita.

El experto en la técnica sabrá que dependiendo de si dicha formulación se administra en múltiples veces o no, puede ser necesario y aconsejable incluir un conservante tal como, por ejemplo, cloruro de benzalconio u otros conservantes conocidos comúnmente utilizados en múltiples inyectores de tipo pluma, como cloruro de bencilo.

Además de las realizaciones anteriormente mencionadas, la presente invención también se refiere a un método para tratar dolor intercurrente en un paciente que lo necesita, en donde se administran formulaciones de opioides al paciente usando un dispositivo para administración de fármacos sin aguja adecuado para inyectar medicación a través de una superficie de piel en un cuerpo humano o animal.

Se enfatiza que para todas las realizaciones anteriormente mencionadas se prefiere el uso de los analgésicos opioides hidromorfona y oxicodona. También se entiende que al momento se prefiere el uso de formulaciones de opioides líquidas en el dispositivo para administración de fármacos sin aguja.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para administración de fármacos sin aguja adecuado para inyectar una composición farmacéutica a través de una superficie de piel en un ser humano o animal, en donde el dispositivo para administración de fármacos sin aguja comprende:

a) una carcasa;

b) un medio para generar una fuerza capaz de empujar una composición farmacéutica desde un envase hacia un cuerpo humano o animal a través de una superficie de piel;

c) un medio para transmitir dicha fuerza para empujar la medicación desde un envase hacia un cuerpo humano o animal a través de una superficie de piel;

d) un medio para activar el dispositivo;

e) una composición farmacéutica que comprende por lo menos un opioide; en donde el dispositivo para administración de fármacos sin aguja es un inyector de tipo pluma,

en donde la formulación de opioide está contenida dentro de un recipiente reemplazable y

en donde la formulación de opioide está dispuesta dentro de dicho recipiente separada de una segunda formulación que comprende un antagonista de opioides.

2. Un dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo es adecuado para un solo uso o para múltiples usos.

3. Un dispositivo según la reivindicación 1 o 2, en el que dicha composición farmacéutica comprende dicho por lo menos un opioide como una disolución, una dispersión o una suspensión

4. Un dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho opioide se selecciona entre el grupo que consiste en tramadol, dihidrocodeína, oxicodona, morfina, hidromorfona, oximorfona, nalbufina, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo, sulfentanilo, remifentanilo y buprenorfina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un dispositivo según la reivindicación 4, en el que dicha composición farmacéutica comprende entre 3 mg y 30 mg de morfina o la cantidad equivalente de su sal farmacéuticamente aceptable, o entre 0,75 mg y 40 mg de oxicodona o la cantidad equivalente de su sal farmacéuticamente aceptable, o entre 0,08 mg y 8 mg de hidromorfona o la cantidad equivalente de su sal farmacéuticamente aceptable, o entre 3 mg y 45 mg de codeína o la cantidad equivalente de su sal farmacéuticamente aceptable, o entre 15 mg y 60 mg de tramadol o la cantidad equivalente de su sal farmacéuticamente aceptable.

6. Un dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho antagonista de opioides se selecciona entre el grupo que consiste en naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalorfina, nalbufina, naloxoneazinen, metilnaltrexona, ketilciclazocina, norbinaltorfimina, naltrindol, 6-β-naloxol y 6-β-naltrexol o sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Uso de por lo menos un opioide en un dispositivo para administración de fármacos sin aguja adecuado para inyectar una composición farmacéutica a través de una superficie de piel en un cuerpo humano o animal, en el que dicho dispositivo para administración de fármacos sin agujas es el dispositivo según la reivindicación 1.

8. Al menos un opioide para uso en el tratamiento del dolor intercurrente, en el que dicho por lo menos un opioide se administra a través de una superficie de piel a un cuerpo humano o animal usando un dispositivo para administración de fármacos sin aguja, en el que dicho dispositivo para administración de fármacos sin agujas es el dispositivo según la reivindicación 1.

9. Uso de al menos un opioide según la reivindicación 7, y al menos un opioide para uso según la reivindicación 8, en el que dicho dispositivo es adecuado para un solo uso o para múltiples usos.

10. Uso de al menos un opioide según la reivindicacion 7, y al menos un opioide para uso según la reivindicación 8 o 9, en el que dicho por lo menos un opioide se provee como una disolución, una dispersión o una suspensión.

11. Uso de al menos un opioide según la reivindicación 7, y al menos un opioide para uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que dicho opioide se selecciona del grupo que consiste en tramadol, dihidrocodeína, oxicodona, morfina, hidromorfona, oximorfona, nalbufina, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo, sufentanilo, remifentanilo y buprenorfina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Uso de al menos un opioide según la reivindicación 11, y al menos un opioide para uso según la reivindicación 11, en el que la morfina se provee subcutáneamente en una cantidad entre 3 mg y 30 mg o en una cantidad equivalente de su sal farmacéuticamente aceptable, la oxicodona se provee subcutáneamente en una cantidad entre

0,75 mg y 40 mg o en una cantidad equivalente de su sal farmacéuticamente aceptable, la hidromorfona se provee subcutáneamente en una cantidad entre 0,08 mg y 8 mg o en una cantidad equivalente de su sal farmacéuticamente aceptable, la codeína se provee subcutáneamente en una cantidad entre 3 mg y 45 mg o en una cantidad equivalente de su sal farmacéuticamente aceptable, o en donde el tramadol se provee subcutáneamente en una cantidad entre 15 mg y 60 mg o en una cantidad equivalente de su sal farmacéuticamente aceptable.