

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 581**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2007 E 07824784 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2101740**

54 Título: **Nueva composición farmacéutica no susceptible de abuso que comprende opioides**

30 Prioridad:

04.12.2006 US 872496 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.01.2014

73 Titular/es:

**OREXO AB (100.0%)
BOX 303
751 05 UPPSALA, SE**

72 Inventor/es:

PETTERSSON, ANDERS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 439 581 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

Nueva composición farmacéutica no susceptible de abuso que comprende opioides

5 La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas no susceptibles de abuso, de acción rápida, que son útiles en el tratamiento del dolor, cuyas composiciones pueden ser administradas de forma transmucosa y, en particular, de forma sublingual.

Los opioides se usan ampliamente en la medicina como analgésicos. De hecho, en la actualidad se acepta que en la paliación del dolor más severo no existe ningún agente terapéutico más eficaz.

Típicamente, el término "opioide" se usa para describir un fármaco que activa los receptores de opioides que se encuentran en el cerebro, la médula espinal y el intestino. Existen tres clases de opioides:

- 10 (a) alcaloides del opio de origen natural. Estos incluyen morfina y codeína;
- (b) compuestos que son similares en su estructura química a los alcaloides del opio de origen natural. Estos alcaloides denominados semi-sintéticos se producen mediante modificación química de estos últimos e incluyen los similares a diamorfina (heroína), oxycodona e hidrocodona; y
- 15 (c) compuestos verdaderamente sintéticos, tales como fentanilo y metadona. Dichos compuestos pueden ser completamente diferentes, en términos de sus estructuras químicas, a los compuestos de origen natural.

De las tres clases principales de receptores opioides (μ , κ y δ), las propiedades analgésicas y sedantes de los opioides se derivan principalmente del agonismo en el receptor μ .

20 Los analgésicos opioides se usan para tratar el dolor crónico severo de cáncer terminal, frecuentemente, en combinación con fármacos anti-inflamatorios no esteroides (AINE), así como el dolor agudo (por ejemplo, durante la recuperación de una cirugía). Además, su uso es cada vez mayor en la gestión del dolor crónico no maligno.

25 Los pacientes de cáncer que requieren opioides reciben, normalmente, opiáceos de liberación lenta (morfina o quetobemidona de liberación lenta o fentanil transdérmico). Un rasgo característico de dichos tratamientos son los periodos de analgesia inadecuada (llamado dolor "intercurrente"). Se cree que dichos periodos son debidos a una mayor actividad física del paciente. Sin embargo, se conoce que el tratamiento del dolor intercurrente mediante la administración de dosis contingentes crecientes en el tiempo de formulaciones analgésicas de acción prolongada causa efectos secundarios adversos, incluyendo un exceso de sedación, náuseas y estreñimiento.

Las formulaciones analgésicas opioides orales, rectales y sublinguales disponibles actualmente tienen tiempos de inicio relativamente largos y/o características de absorción erráticas, lo que los hace no completamente adecuados para el control del dolor agudo y/o intercurrente.

30 Con el fin de obtener un rápido inicio de la analgesia en el tratamiento de otros tipos de dolor agudo, incluyendo dolor operatorio, dolor post-operatorio, dolor traumático, dolor post-traumático y dolor causado por enfermedades graves, tales como infarto de miocardio, nefrolitiasis, etc., frecuentemente, los analgésicos opioides se administran por vía parenteral (por ejemplo, mediante inyección intravenosa o intramuscular). Sin embargo, las inyecciones son un modo de administración impopular, consideradas frecuentemente como inconvenientes y dolorosas.

35 En vista de lo anterior, existe la necesidad clínica real y creciente de composiciones de fármacos de acción rápida, suministrados por vía oral, que comprenden analgésicos opioides. En particular, existe la necesidad de nuevas o mejores formulaciones de acción rápida, que comprenden analgésicos opioides, que puedan ser administrados por una vía conveniente, por ejemplo por vía transmucosal, particularmente, como suele ser usual, cuando dichos ingredientes activos no pueden ser suministrados por vía oral debido a una biodisponibilidad mala y/o variable.

40 Sin embargo, un problema perenne con los analgésicos opioides potentes, tales como el fentanilo, es el del abuso por parte de los drogadictos. Los adictos normalmente abusan de las formulaciones farmacéuticas extrayendo una gran cantidad de ingrediente activo de esa formulación en solución, que a continuación es inyectado por vía intravenosa. Con la mayoría de las formulaciones farmacéuticas comercialmente disponibles, esto puede hacerse de manera relativamente fácil, lo que las hace inseguras o "susceptibles de abuso". De esta manera, también existe una necesidad de una formulación farmacéutica de acción rápida, no susceptible de abuso, que comprenda analgésicos opioides.

45

La naloxona es un antagonista opioide selectivo que se usa para revertir los efectos farmacológicos de los opioides. Por lo tanto, la naloxona puede ser usada para tratar una sobredosis de narcóticos o para diagnosticar una adicción a opioides sospechada. La naloxona tiene una escasa biodisponibilidad cuando se administra por vía transmucosal, pero tiene una buena biodisponibilidad cuando se administra mediante inyección.

Una simple combinación de mezcla del opioide agonista parcial de buprenorfina y naloxona para la administración por vía sublingual está disponible bajo la marca comercial Suboxone®. Esta y otras formulaciones que contienen opioides resistentes al abuso son analizadas por Fudula y Johnson en Drug and Alcohol Dependence, **83S**, S40 (2006). Véanse también las solicitudes de patente US 2003/0124061 y US 2003/0191147.

5 Las solicitudes internacionales de patente WO 00/16750, WO 2004/067004 y WO 2006/103418, describen todas ellas sistemas de administración de fármacos para el tratamiento de, por ejemplo, dolor agudo mediante administración por vía sublingual, en los que el ingrediente activo está en forma de micropartículas y se adhiere a la superficie de partículas portadoras más grandes en presencia de un agente promotor de bioadhesividad y/o mucoadhesividad. Las combinaciones específicas de analgésicos opioides y antagonistas opioides no se mencionan o sugieren en ninguno de estos documentos.

10 Al tratar de resolver los problemas indicados anteriormente, y para proporcionar una formulación bioadhesiva, no susceptible de abuso, de acción rápida, eficaz, mejorada, que comprende un potente analgésico opioide, tal como fentanilo, en combinación con una dosis suficiente de un antagonista opioide, tal como naloxona, los presentes inventores han encontrado que no es posible proporcionar ambos ingredientes activos sobre las superficies de partículas portadoras inertes, tal como se describe en los documentos de patente indicados anteriormente. Por lo tanto, los presentes inventores han ideado una solución elegante a este problema al proporcionar partículas de fármaco analgésico opioide sobre las superficies de partículas portadoras que comprenden un antagonista opioide, tal como naloxona.

15 Según un primer aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas de partículas para el tratamiento del dolor, que comprenden una cantidad farmacológicamente eficaz de un analgésico opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presentadas en forma de partículas sobre las superficies de partículas portadoras que comprenden un cantidad farmacológicamente eficaz de un antagonista opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyas partículas portadoras tienen un tamaño mayor que las partículas del analgésico opioide, según se define en la reivindicación 1, cuyas composiciones se denominan en adelante, en la presente memoria, "las composiciones de la invención".

20 Las composiciones de la invención pueden comprender además un agente promotor de bioadhesión y/o mucoadhesión, cuyo agente es presentado, al menos parcialmente, sobre las superficies de las partículas portadoras.

25 Las composiciones de la invención son mezclas interactivas. Las personas con conocimientos en la materia entenderán que el término mezcla "interactiva" hace referencia a una mezcla en la que las partículas no aparecen como unidades individuales, como en las mezclas aleatorias, sino más bien en las que las partículas más pequeñas (por ejemplo, de analgésico opioide y/o agente promotor de bioadhesión y/o mucoadhesión) están unidas (es decir, adheridas o asociadas) a las superficies de las partículas portadoras más grandes que contienen antagonistas opioides o están basadas en antagonistas opioides. Dichas mezclas se caracterizan por las fuerzas interactivas (por ejemplo, fuerzas de van der Waals, fuerzas electrostáticas o de Coulomb y/o enlaces de hidrógeno) entre las partículas portadoras y las partículas asociadas a la superficie (véase, por ejemplo, Staniforth, Powder Technol., 45, 73 (1985)). En la mezcla final, las fuerzas interactivas deben ser suficientemente fuertes como para mantener las partículas adherentes en la superficie del soporte, con el fin de crear una mezcla homogénea.

30 Las personas con conocimientos en la materia entenderán que la expresión "analgésico opioide" incluye cualquier sustancia, de origen natural o sintético, con propiedades opioides o similares a la morfina y/o que se une a los receptores opioides, particularmente al receptor opioide μ , que tiene actividad agonista al menos parcial, siendo capaz, de esta manera, de producir un efecto analgésico.

35 Los analgésicos opioides que pueden mencionarse incluyen los derivados del opio y los opiáceos, incluyendo los fenantrenos de origen natural en el opio (tales como morfina, codeína, tebaina y sus aductos de Diels-Alder) y los derivados semisintéticos de los compuestos de opio (tales como diamorfina, hidromorfona, oximorfona, hidrocodona, oxicodona, etorfina, nicomorfina, hidrocodona, dihidrocodona, metopón, normorfina y N-(2-feniletíl) normorfina). Otros analgésicos opioides que pueden mencionarse incluyen compuestos totalmente sintéticos con propiedades opioides o similares a la morfina, incluyendo derivados de morfina (tales como racemorfanol, levorfanol, dextrometorfanol, levalorfanol, ciclorfanol, butorfanol y nalbufina); derivados de benzomorfanol (tales como ciclazocina, pentazocina y fenazocina); fenilpiperidinas (tales como petidina (meperidina), fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo, cetobemidona, carfentanilo, anileridina, piminodina, etoheptazina, alfaprodina, betaprodina, 1-etil-4-fenil-1, 2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), difenoxilato y loperamida), fenilheptaminas o compuestos de "cadena abierta" (tales como metadona, isometadona, propoxifeno y clorhidrato de acetato de levometadilo (LAAM)); derivados de difenilpropilamina (tales como dextromoramida, piritramida, bezitramida y dextropropoxifeno), agonistas/antagonistas mixtos (tales como buprenorfina, nalorfina y oxilorfano) y otros opioides (tales como tilidina, tramadol y dezocina). Los analgésicos opioides más preferidos incluyen buprenorfina, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo y, particularmente, fentanilo.

45 Las personas con conocimientos en la materia entenderán que la expresión "antagonista opioide" incluye cualquier

- 5 sustancia, de origen natural o sintético, que se une a los receptores opioides, particularmente el receptor opioide μ , que tiene al menos actividad antagonista parcial, de manera que, por ejemplo, revierte al menos parcialmente uno o más de los efectos farmacológicos de un analgésico opioide indicado anteriormente en la presente memoria. Los antagonistas opioides que pueden mencionarse incluyen naloxona, ciclazocina, nalmefeno, compuestos antagonistas opioides que tienen el mismo núcleo pentacíclico que nalmefeno, naltrexona, metilnaltrexona, nalorfina, nalbufina, tebaína, levorfan, pentazocina, oximorfina, butorfanol, bupremorfina, levorfanol, meptazinol, dezocina o pentazocina o sus sales farmacológicamente eficaces o ésteres tales como, pero sin limitarse a, sus clorhidratos, maleatos, tartratos y lactatos. Los antagonistas opioides preferidos incluyen nalmefeno, preferentemente metilnaltrexona, más preferentemente naltrexona y, en particular, naloxona.
- 10 Cualquiera de los ingredientes activos indicados en los grupos anteriores puede ser usado también en combinación, según se requiera. Además, los ingredientes activos anteriores pueden ser usados en forma libre o, si son capaces de formar sales, en forma de una sal con un ácido o una base adecuados. Si los fármacos tienen un grupo carboxilo, pueden emplearse sus ésteres. Los ingredientes activos pueden ser usados como mezclas racémicas o como enantiómeros individuales.
- 15 La expresión "cantidad farmacológicamente eficaz" se refiere a una cantidad de un ingrediente activo, que es capaz de conferir un efecto terapéutico deseado en un paciente tratado, independientemente de si se administra solo o en combinación con otro ingrediente activo. Dicho efecto puede ser objetivo (es decir, medible por medio de algún ensayo o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto proporciona una indicación de, o siente, un efecto).
- 20 Las cantidades farmacológicamente eficaces apropiadas de los compuestos analgésicos opioides incluyen aquellas que son capaces de producir un alivio (preferentemente, rápido) del dolor cuando se administran por vía transmucosal, mientras que las cantidades farmacológicamente eficaces apropiadas de los compuestos antagonistas opioides en las partículas portadoras deben ser suficientes para no competir con el efecto de alivio del analgésico opioide presente en la composición de la invención tras la administración transmucosal, pero sí para bloquear el efecto del analgésico opioide si un individuo adicto a los opioides intenta inyectarse una composición de la invención. Tal como se ha indicado anteriormente, los presentes inventores han encontrado que esto se puede conseguir de manera elegante mediante la presentación de micropartículas más pequeñas de analgésico opioide sobre las superficies de las partículas portadoras más grandes que comprenden antagonista opioide, y la persona con conocimientos en la materia apreciará que los tamaños relativos de los dos ingredientes activos pueden ser utilizados para conseguir las dosis pertinentes necesarias en este sentido.
- 25 Las cantidades de ingredientes activos que se pueden emplear en las composiciones de la invención pueden ser determinadas, de esta manera, por el médico, o la persona con conocimientos en la materia, en relación con qué será más adecuado para un paciente individual. Es probable que esto varíe con la vía de administración, el tipo y la gravedad de la afección a tratar, así como la edad, peso, sexo, función renal, función hepática y respuesta del paciente particular a tratar.
- 30 La cantidad total de ingrediente activo analgésico opioide que puede emplearse en una composición de la invención dependerá de la naturaleza del ingrediente activo relevante que se emplea, pero puede estar comprendida en el intervalo de aproximadamente el 0,0005%, tal como aproximadamente el 0,1% (por ejemplo, aproximadamente el 1%, tal como aproximadamente el 2%) a aproximadamente el 20%, tal como aproximadamente el 10%, por ejemplo aproximadamente el 7%, en peso en base al peso total de la composición. La cantidad de este ingrediente activo puede ser expresada también como la cantidad en una forma de dosificación unitaria (por ejemplo, un comprimido). En tal caso, la cantidad de ingrediente activo analgésico opioide que puede estar presente puede ser suficiente para proporcionar una dosis por forma de dosificación unitaria que está comprendida en el intervalo entre aproximadamente 1 μ g (por ejemplo, aproximadamente 5 μ g) y aproximadamente 20 mg (por ejemplo aproximadamente 15 mg, tal como aproximadamente 10 mg).
- 35 La cantidad total de antagonista opioide que puede ser empleada en una composición de la invención puede estar comprendida en el intervalo de aproximadamente el 1%, tal como aproximadamente el 2% (por ejemplo, aproximadamente el 5%, tal como aproximadamente el 10%) a aproximadamente el 98%, tal como aproximadamente el 99%, por ejemplo aproximadamente el 99,9% (por ejemplo, el 99,9995%). La cantidad de este ingrediente activo puede ser expresada también como la cantidad en una forma de dosificación unitaria (por ejemplo, un comprimido). En tal caso,
- 40 la cantidad de ingrediente activo antagonista opioide que puede estar presente puede ser suficiente para proporcionar una dosis por forma de dosificación unitaria que está comprendida en el intervalo entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 10 mg, tal como aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg (por ejemplo, aproximadamente 4 mg).
- 45 Las dosis indicadas anteriormente son ejemplos del caso promedio; por supuesto, puede haber casos individuales en los que se necesiten intervalos de dosificación mayores o menores, y los mismos están dentro del alcance de la presente invención.
- 50
- 55

Los ingredientes activos analgésicos opioides en las composiciones de la invención están preferentemente en la forma de micropartículas, preferentemente con un diámetro medio en base al peso de menos de aproximadamente 15 μm , tal como entre aproximadamente 0,5 μm y aproximadamente 15 μm , tal como aproximadamente 1 μm y aproximadamente 10 μm . La persona con conocimientos en la materia entenderá que la expresión "diámetro medio en base al peso" incluye que el tamaño medio de partícula es caracterizado y definido a partir de una distribución de tamaños de partícula en peso, es decir, una distribución en la que la fracción existente (cantidad relativa) en cada clase de tamaño se define como la fracción en peso, según se obtiene por ejemplo, mediante tamizado.

Las micropartículas de ingredientes activos pueden ser preparadas mediante técnicas de micronización convencionales, tales como molienda, molienda en seco, molienda en húmedo, precipitación, etc.

Las partículas portadoras que contienen antagonistas opioides para su uso en las composiciones de la invención son de un tamaño que está comprendido entre aproximadamente 50 y aproximadamente 1.000 μm (por ejemplo, aproximadamente 800 μm , tal como aproximadamente 750 μm) y, preferentemente, entre aproximadamente 100 y aproximadamente 600 μm .

Es posible que, para ciertos ingredientes activos, los tamaños relativos y las cantidades de las partículas de ingrediente activo analgésico opioide y las partículas portadoras que contienen antagonistas opioides que se emplean sean suficientes para asegurar que las partículas portadoras puedan estar revestidas en un porcentaje de al menos aproximadamente el 90% por el analgésico opioide, por ejemplo al menos aproximadamente el 100% y revestidas en un porcentaje de hasta aproximadamente el 200% (por ejemplo, entre aproximadamente el 130% y aproximadamente el 180%). La persona con conocimientos en la materia apreciará, en este contexto, que "revestimiento en un porcentaje del 100%" de las partículas portadoras por el analgésico opioide significa que los tamaños relativos de las partículas y las cantidades de las partículas pertinentes que se emplean son suficientes para asegurar que todo el área superficial de cada partícula portadora podría ser revestida por partículas del analgésico de opioide a pesar de que otros ingredientes (por ejemplo, agente promotor de mucoadhesión) pueden estar también presentes en una composición. Obviamente, si se emplean otros ingredientes de este tipo, entonces el grado real de revestimiento de las partículas portadoras por el ingrediente activo puede ser menor que las cantidades especificadas anteriormente. Un revestimiento del 200% significa que hay suficientes partículas de analgésico opioide para cubrir dos veces las superficies de las partículas portadoras, a pesar de la presencia de otros ingredientes.

Es sorprendente que las composiciones con un revestimiento teórico superior al 90% sean eficaces. En base al conocimiento actual, la persona con conocimientos en la materia entenderá que, con el fin de asegurar una disolución rápida, sería importante asegurar que los tamaños/cantidades relativos de analgésico opioide/partículas portadoras sean suficientes para asegurar que el 70% o menos de las superficies de estas últimas podrían ser revestidas por el primero.

Tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, las composiciones de la invención pueden comprender uno o más agentes promotores de bioadhesión y/o mucoadhesión, presentados al menos en parte sobre, y/o adheridos a, la superficie de una partícula portadora que contiene antagonista opioide, y pueden facilitar, de esta manera, una adhesión parcial o completa de los ingredientes activos a una superficie biológica, tal como una membrana mucosa.

Los términos "mucoadhesivo" y "mucoadhesión" se refieren a la adhesión o la adherencia de una sustancia a una membrana mucosa dentro del cuerpo, en la que la mucosa está presente sobre la superficie de esa membrana (por ejemplo, la membrana está revestida sustancialmente (por ejemplo, > 95%) por mucosa). Los términos "bioadhesivo" y "bioadhesión" se refieren a la adhesión o adherencia de una sustancia a una superficie biológica, en un sentido más general. Las superficies biológicas, como tales, pueden incluir membranas mucosas, en las que la mucosa no está presente en esa superficie, y/o superficies que no están revestidas sustancialmente (por ejemplo, <95%) por mucosa. La persona con conocimientos en la materia apreciará que, por ejemplo, las expresiones "mucoadhesión" y "bioadhesión" pueden ser usadas, frecuentemente, de manera intercambiable. En el contexto de la presente invención, los términos pertinentes pretenden hacer referencia a un material que es capaz de adherirse a una superficie biológica cuando se coloca en contacto con esa superficie (en presencia de mucosa o de otra manera) con el fin de permitir que las composiciones de la invención se adhieran a esa superficie. Dichos materiales se denominan, en adelante en conjunto como "bio/mucoadhesivos" o "agentes promotores de bio/mucoadhesión", y dichas propiedades en conjunto como "bio/mucoadhesión" o "bio/mucoadhesivo".

Pueden usarse una diversidad de polímeros conocidos en la técnica como agentes promotores de bio/mucoadhesión, por ejemplo sustancias poliméricas, preferentemente con un peso molecular promedio (promedio en peso) superior a 5.000. Es preferente que dichos materiales sean capaces de hincharse rápidamente cuando son colocados en contacto con el agua y/o, más preferentemente, mucosa, y/o sean sustancialmente insolubles en agua a temperatura ambiente y presión atmosférica.

Las propiedades bio/mucoadhesivas pueden ser determinadas de manera rutinaria, en un sentido general, *in vitro*, por ejemplo tal como describen G. Saia et al en Proceed. Int. Symp. Contr. Release. Bioact. Mat., 16, 420, 1989. Los

- ejemplos de agentes promotores de bio/mucoadhesión adecuados incluyen derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietil celulosa (HEC), hidroxipropil celulosa (HPC), metil celulosa, etil hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, goma de celulosa modificada y carboximetil celulosa de sodio (NaCMC); derivados de almidón, tales como almidón moderadamente reticulado, almidón modificado y glicolato sódico de almidón, polímeros acrílicos, tales como carbómero, y sus derivados (Policarbofilo, Carbopol[®], etc.); polivinilpirrolidona; óxido de polietileno (PEO); quitosano (poli-(D-glucosamina)); polímeros naturales tales, tales como gelatina, alginato de sodio, pectina; escleroglucano, goma de xantano, goma de guar; poli co-(metil vinil éter/anhídrido maleico), y croscarmelosa (por ejemplo, croscarmelosa de sodio). Dichos polímeros pueden estar reticulados. Pueden usarse también combinaciones de dos o más polímeros bio/mucoadhesivos.
- 10 Las fuentes comerciales adecuadas para los polímeros bio/mucoadhesivos representativos incluyen: copolímero acrílico Carbopol[®] (BF Goodrich Chemical Co, Cleveland, OH, EE.UU.), HPMC (Dow Chemical Co., Midland, MI, EE.UU.), NEC (Natrosol; Hercules Inc., Wilmington, DE, EE.UU.), HPC (Klucel[®]; Dow Chemical Co., Midland, MI, EE.UU.); NaCMC (Hercules Inc. Wilmington, DE, EE.UU.), PEO (Aldrich Chemicals, EE.UU.), alginato de sodio (Edward Mandell Co., Inc., Carmel, Nueva York, EE.UU.), pectina (BF Goodrich Chemical Co., Cleveland, OH, EE.UU.), polivinilpirrolidona reticulada (Kollidon CL[®], BASF, Alemania, Polyplasdone XL[®], Polyplasdone XL-10[®] y Polyplasdone INF-10[®], ISP Corp., EE.UU.); Ac-Di-Sol[®] (goma de celulosa modificada con una alta capacidad de hinchamiento; FMC Corp., EE.UU.); Actigum (Mero-Rousselot-Satia, Bauppte, Francia); Satiaxana (Saiiofi Biolndustries, París, Francia); Gantrez[®] (ISP, Milán, Italia); quitosano (Sigma, St Louis, MS, EE.UU.) y almidón glicolato sódico (Primojel[®], DMV International BV, Países Bajos, Vivastar[®], J. Rettenmaier & Söhne GmbH & Co., Alemania, Explotab[®], Roquette America, EE.UU.).
- 15
- 20 Los agentes promotores de bio/mucoadhesión preferentes que pueden ser empleados en las composiciones de la invención incluyen carboximetilcelulosa de sodio reticulada internamente, tal como croscarmelosa sódica NF (por ejemplo, Ac-Di-Sol[®] (FMC Corp., EE.UU.)) y polivinilpirolodina reticulada (por ejemplo, Kollidon CL[®], BASF, Alemania).
- La tasa e intensidad de la bio/mucoadhesión pueden variar dependiendo del tipo del agente promotor de bio/mucoadhesión usado.
- 25 De manera adecuada, la cantidad de agente promotor de bio/mucoadhesión que está presente en una composición de la invención puede estar comprendida en el intervalo de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 25% en peso en base al peso total de la composición. Un intervalo preferente es de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 15% en peso, tal como de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 10% (por ejemplo de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 8%) en peso.
- 30 Las partículas portadoras que se emplean en las composiciones de la invención comprenden antagonista opioide, tal como se define en la presente memoria. Las partículas portadoras pueden consistir o no, esencialmente, en antagonista opioide. La expresión "que consiste esencialmente" en antagonista opioide hace referencia a que las partículas portadoras comprenden al menos aproximadamente el 95%, tal como al menos aproximadamente el 98%, más preferentemente más de aproximadamente el 99% y, particularmente, al menos aproximadamente el 99,5% en peso (en base al peso total de la partícula portadora) de dicho antagonista. Estos porcentajes excluyen la presencia de cantidades traza de agua y/o cualquier impureza que pueda estar presente en dichos materiales, cuyas impurezas pueden surgir después de la producción de dichos materiales, bien por una tercera parte suministradora comercial o no comercial, o por una persona con conocimientos en la materia que fabrica una composición de la invención. En cualquier caso, no se excluye la posibilidad de que las partículas de antagonista opioide sean presentadas, al menos en parte, sobre las superficies de, y/o entre, dichas partículas portadoras.
- 35
- 40 Cuando las partículas portadoras no consisten esencialmente en antagonista opioide, los materiales adicionales que pueden formar parte también de las partículas portadoras incluyen sustancias farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos de carbono, por ejemplo, azúcar, manitol y lactosa; sales inorgánicas farmacéuticamente aceptables, tales como cloruro de sodio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico hidratado, fosfato dicálcico deshidrato, fosfato tricálcico, carbonato de calcio y sulfato de bario; polímeros, tales como celulosa microcristalina, celulosa y polivinilpirrolidona reticulada o sus mezclas.
- 45 Cuando las partículas portadoras no consisten esencialmente en antagonista opioide, pueden mezclarse materiales adicionales junto con el antagonista opioide mediante una diversidad de técnicas, tales como mezclado en seco, extrusión y/o esferonización, o un procedimiento de granulación, que puede comprender granulación en húmedo y/o en seco.
- 50 Las técnicas de granulación en húmedo son bien conocidas por las personas con conocimientos en la materia e incluyen cualquier técnica que implica el amasado de una mezcla de partículas primarias secas, en polvo, usando un fluido de granulación, cuyo fluido comprende un disolvente inerte, volátil, tal como agua, etanol o isopropanol, solo o en combinación y, opcionalmente, en presencia de un aglutinante o agente de unión. La técnica puede implicar forzar una masa húmeda a través de un tamiz para producir gránulos por esferonización o gránulos húmedos que se secan a continuación. Las técnicas de granulación en seco son también bien conocidas por las personas con conocimientos en la
- 55

materia e incluyen cualquier técnica en la que las partículas primarias en polvo son agregadas a alta presión, incluyendo doble compresión y compactación con rodillo, por ejemplo tal como se describe más adelante, en la presente memoria.

Las partículas primarias de los ingredientes (por ejemplo, antagonista opiode y otros materiales de partículas portadoras) pueden ser procesadas mediante técnicas tales como molienda, molienda en seco, molienda en húmedo, precipitación, etc., antes de la granulación.

5

Los granulados que comprenden antagonista opiode pueden ser procesados adicionalmente después de su formación y antes de ser mezclados con otros ingredientes para producir una composición de la invención. Por ejemplo, un granulado seco puede ser triturado o molido usando una técnica de molienda adecuada para producir material en partículas de menor tamaño, que también puede ser tamizado para separar la fracción de tamaño deseado. El granulado húmedo puede ser tamizado para romper los aglomerados de gránulos y eliminar el material fino. En cualquier caso, el material fino no usado puede volver a ser utilizado para evitar residuos. Los tamaños adecuados de partículas granuladas están comprendidos en el intervalo de aproximadamente 0,05 mm a aproximadamente 1,2 mm (por ejemplo, aproximadamente 1 mm), tal como de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 1,0 mm (por ejemplo, aproximadamente 0,8 mm), por ejemplo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,6 mm.

10

Preferentemente, las composiciones de la invención, una vez preparadas, se comprimen/compactan directamente en formas de dosificación unitaria (por ejemplo, comprimidos) para su administración a pacientes mamíferos (por ejemplo, seres humanos), por ejemplo tal como se describe más adelante, en la presente memoria.

15

Un agente desintegrante, o "desintegrante" pueden ser incluido también en la composición de la invención, particularmente aquellas que están en forma de comprimidos, por ejemplo, para su administración sublingual. Dicho un agente puede definirse como cualquier material que es capaz de acelerar en un grado medible la desintegración/dispersión de una composición de la invención y, particularmente, partículas portadoras, tales como se definen en la presente memoria. Esto puede conseguirse, por ejemplo, gracias a la capacidad del material para hincharse y/o expandirse cuando es colocado en contacto con agua y/o mucosas (por ejemplo la saliva), causando, de esta manera, que las formulaciones de comprimidos/partículas portadoras se desintegren cuando se humedecen de esta manera. Los desintegrantes adecuados incluyen polivinilpirrolidona reticulada, carboximetil almidón y almidón natural y sus mezclas.

20

25

Si está presente, el agente desintegrante se emplea preferentemente en una cantidad de entre el 0,5 y el 10% en peso en base al peso total de la composición. Un intervalo preferido es del 1 al 8%, tal como entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 7% (por ejemplo, aproximadamente el 5%, tal como aproximadamente el 4%) en peso.

Será evidente, a partir de la lista de posibles desintegrantes proporcionados anteriormente, que ciertos materiales pueden funcionar en las composiciones de la invención en forma de comprimidos, tanto como agentes promotores de bio/mucoadhesión como agentes desintegrantes. De esta manera, estas funciones pueden ser proporcionadas por diferentes sustancias o pueden ser proporcionadas por la misma sustancia.

30

Cuando se emplea el "mismo" material como un bio/mucoadhesivo y como un desintegrante, se puede decir que el material está en dos fracciones separadas (una fracción bio/mucoadhesiva y una fracción desintegrante). En dichos casos, es preferente que las partículas dentro de la fracción desintegrante sean más gruesas (es decir, en términos relativos, de un tamaño de partícula más grande) que los de la fracción bioadhesiva (véase más adelante).

35

En cualquier caso, la persona con conocimientos en la materia apreciará que, en las composiciones de la invención en forma de comprimidos, cualquier desintegrante (o fracción desintegrante) no será presentado, en gran medida, (es decir, unido a, adherido a y/o asociado con) las superficies de las partículas portadoras, sino que más bien será presentado, en gran medida, (es decir, al menos aproximadamente el 60%, tal como aproximadamente el 70%, por ejemplo aproximadamente el 80% y, más particularmente, aproximadamente el 90% en peso presentado) entre dichas partículas. Por el contrario, el bio/mucoadhesivo (o fracción bio/mucoadhesiva) está siempre asociado, en gran medida, (es decir, está asociado al menos aproximadamente en el 60%, tal como aproximadamente el 70%, por ejemplo aproximadamente el 80% y, más particularmente, aproximadamente el 90% en peso) con las partículas portadoras, es decir, presentado sobre (es decir, unido a, adherido a y/o asociado con) las superficies de las partículas portadoras, o presentado dentro de dichas partículas (véase más adelante), o ambos.

45

Las composiciones de la invención en forma de comprimidos, por ejemplo, para su administración sublingual, pueden comprender también un aglutinante. Un aglutinante puede ser definido como un material que es capaz de actuar como un potenciador de la formación de enlaces, lo que facilita la compresión de la masa de polvo en compactos coherentes. Los aglutinantes adecuados incluyen goma de celulosa y celulosa microcristalina. Si está presente, el aglutinante se emplea preferentemente en una cantidad de entre el 0,5 y el 20% en peso en base al peso total de la formulación del comprimido. Un intervalo preferente es del 1 al 15%, tal como de aproximadamente el 2,0 a aproximadamente el 12% (por ejemplo, de aproximadamente el 10%) en peso.

50

Las composiciones de la invención pueden comprender un tensioactivo o un agente humectante farmacéuticamente

aceptable, que puede mejorar la hidratación de los ingredientes activos y las partículas portadoras, que resulta en una iniciación más rápida tanto de la bio/mucoadhesión como de la disolución. Si está presente, el tensioactivo debería ser proporcionado en una forma finamente dispersada y mezclado íntimamente con los ingredientes activos. Los ejemplos de tensioactivos adecuados incluyen lauril sulfato de sodio, lecitina, polisorbatos, sales de ácidos biliares y sus mezclas. Si está presente, el tensioactivo puede comprender entre aproximadamente el 0,1% (por ejemplo, aproximadamente el 0,3%) y aproximadamente el 5% en peso en base al peso total de la composición y, preferentemente, entre aproximadamente el 0,5 y aproximadamente el 3% en peso.

Los aditivos y/o excipientes adicionales adecuados que pueden ser empleados en las composiciones de la invención, en particular, aquellos en forma de comprimidos, por ejemplo, para su administración sublingual, pueden comprender:

(a) lubricantes (tales como estearil fumarato de sodio o, preferentemente, estearato de magnesio). Cuando se emplea un lubricante, debería ser usado en cantidades muy pequeñas (por ejemplo, hasta aproximadamente el 3% y, preferentemente hasta el 2% en peso en base al peso total de la formulación de comprimido);

(b) aromatizantes (por ejemplo, limón, mentol o, preferentemente, polvo de menta), edulcorantes (por ejemplo, neohesperidina) y materias colorantes;

(c) antioxidantes, que pueden ser de origen natural o no (por ejemplo, vitamina C, vitamina E, β -caroteno, ácido úrico, ubiquinol, SOD, glutatión peroxidasa o catalasa peroxidasa), y/o

(d) otros ingredientes, tales como agentes portadores, conservantes y agentes de deslizamiento.

Las composiciones de la invención pueden ser preparadas mediante técnicas estándar, y usando equipo estándar, conocidos por la persona con conocimientos en la materia.

En una realización, las partículas de analgésico opioide pueden ser mezcladas en seco con partículas portadoras que contienen antagonista opioide durante un período de tiempo que es suficientemente largo para permitir que cantidades apropiadas de ingredientes activos se adhieran a la superficie de las partículas portadoras (con o sin la presencia de agente promotor de bio/mucoadhesión).

La persona con conocimientos en la materia apreciará que, con el fin de obtener una formulación de polvo seco en forma de una mezcla interactiva, las partículas portadoras más grandes deben ser capaces de ejercer una fuerza suficiente para romper los aglomerados de partículas más pequeñas. Esta capacidad vendrá determinada principalmente por la densidad de las partículas, la rugosidad de la superficie, la forma, la capacidad de flujo y, particularmente, los tamaños de partícula relativos.

En este sentido, puede usarse un equipo de mezcla estándar. Es probable que el período de tiempo de mezclado varíe según el equipo usado, y la persona con conocimientos en la materia no tendrá dificultad para determinar mediante experimentación rutinaria un tiempo de mezclado adecuado para una combinación determinada de ingrediente activo analgésico opioide y el material o los materiales de partículas portadoras.

De manera similar, el agente promotor de bio/mucoadhesión (si está presente) puede ser mezclado con partículas portadoras que contienen antagonista opioide junto con partículas portadoras que contienen antagonista opioide durante un tiempo suficiente con el fin de producir una mezcla ordenada o interactiva. Esto resulta en partículas discretas de agente promotor de bio/mucoadhesión que se presentan sobre y/o adheridas a las superficies de las partículas portadoras.

De manera adecuada, el agente promotor de bio/mucoadhesión tiene un tamaño de partícula con un diámetro medio en base al peso de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 μm (por ejemplo, aproximadamente 1 y aproximadamente 50 μm).

Las mezclas ordenadas o interactivas pueden ser proporcionadas también usando técnicas distintas del mezclado en seco, cuyas técnicas serán bien conocidas por las personas con conocimientos en la materia.

Otros ingredientes (por ejemplo, desintegrantes y tensioactivos) pueden ser incorporados mediante mezclado estándar, tal como se ha descrito anteriormente para la inclusión de ingredientes activos.

Las composiciones de la invención pueden ser administradas por vía transmucosal, tal como por vía bucal, rectal, nasal o preferentemente sublingual mediante medios de dosificación apropiados conocidos por la persona con conocimientos en la materia. Un comprimido sublingual puede colocado debajo de la lengua, y los ingredientes activos pueden ser absorbidos a través de las membranas mucosas circundantes.

En este sentido, las composiciones de la invención pueden ser incorporadas en diversos tipos de preparaciones farmacéuticas destinadas para su administración transmucosal (por ejemplo, sublingual) usando técnicas estándar

(véase, por ejemplo, Lachman et al, "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lea & Febiger, 3ª edición (1986) y "Remington: The Science and Practice de Farmacia", Gennaro (ed.), Philadelphia College of Pharmacy & Sciences, 19ª edición (1995)).

5 Las preparaciones farmacéuticas para administración sublingual pueden ser obtenidas combinando las composiciones de la invención con aditivos y/o excipientes usados en la técnica para dichas preparaciones farmacéuticas convencionales y, posteriormente, preferentemente, comprimidas/compactadas directamente en formas de dosificación unitaria (por ejemplo, comprimidos). (Véase, por ejemplo, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Volumen 1, 2ª Edición, Lieberman et al (eds.), Marcel Dekker, Nueva York y Basilea (1989) p. 354-356 y los documentos citados en el mismo). Un equipo de compactación adecuado incluye máquinas de formación de comprimidos convencionales, tales como Kilian SP300 o Korsch EKO.

10 Los pesos finales de los comprimidos sublinguales adecuados están comprendidos en el intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 400 mg, tal como de aproximadamente 40 (por ejemplo, aproximadamente 50) a aproximadamente 200 mg, por ejemplo de aproximadamente 50 (por ejemplo, aproximadamente 60) a 180 mg, más preferentemente entre aproximadamente 60 (por ejemplo, aproximadamente 70) y aproximadamente 160 mg. Los diámetros de comprimido finales adecuados están comprendidos en el intervalo de 4 a 10 mm, por ejemplo de 5 a 9 mm y, más preferentemente, de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 mm.

15 Independientemente de lo indicado anteriormente, las composiciones de la invención deberían estar esencialmente libres (por ejemplo, menos de aproximadamente el 20% en peso en base al peso total de la formulación) de agua. Será evidente para la persona con conocimientos que la hidratación "prematura" disminuirá dramáticamente las propiedades de promoción de mucoadhesión de una formulación de comprimido y puede resultar en una disolución prematura de los ingredientes activos.

20 Cuando se emplea la palabra "aproximadamente" en la presente memoria, en el contexto de las dimensiones (por ejemplo, tamaños y pesos de los comprimidos, tamaños de partículas, etc.), revestimiento de la superficie (por ejemplo, partículas portadoras que contienen antagonista opiode con partículas de analgésico opiode), cantidades (por ejemplo, cantidades relativas de los componentes individuales en una composición o un componente de una composición y dosis absolutas de ingredientes activos), se apreciará que dichas variables son aproximadas y, como tal, pueden variar en $\pm 10\%$, por ejemplo $\pm 5\%$ y preferentemente $\pm 2\%$ (por ejemplo, $\pm 1\%$) con respecto a los números especificados en la presente memoria.

25 Las composiciones de la invención pueden ser administradas mediante medios de dosificación apropiados conocidos por la persona con conocimientos en la materia. Por ejemplo, un comprimido sublingual puede ser colocado debajo de la lengua, y los ingredientes activos pueden ser absorbidos a través de la membrana mucosa circundante.

30 Las composiciones de la invención son útiles en el tratamiento del dolor, por ejemplo el tratamiento sintomático del dolor, particularmente dolor grave, agudo y/o intercurrente. Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento de tratamiento del dolor, cuyo procedimiento comprende la administración de una composición de la invención a una persona que sufre, o es susceptible de sufrir, dicha afección.

35 Para evitar dudas, el término "tratamiento" incluye el tratamiento terapéutico, así como el tratamiento sintomático, la profilaxis o el diagnóstico, de la afección.

40 Las composiciones de la invención permiten la producción de formas de dosificación unitarias que son fáciles y baratas de fabricar, y que permiten la liberación rápida y/o una absorción rápida de los ingredientes activos empleados a través de la mucosa, tal como la mucosa oral, permitiendo de esta manera un alivio rápido de los síntomas de dolor, tales como los descritos anteriormente en la presente invención.

45 Las composiciones de la invención tienen también la ventaja de que, si son inyectadas por un adicto a los opiodes, no producen los efectos eufóricos que dicho un adicto busca y, de hecho, inducen el síndrome de abstinencia de opiodes.

Las composiciones de la invención pueden tener también la ventaja de que reducen sustancialmente el grado de absorción de los ingredientes activos a través de la saliva tragada, así como que permiten la administración de cantidades "reducidas" del ingrediente activo analgésico opiode que se emplea, reduciendo de esta manera sustancialmente el riesgo de efectos secundarios, así como variabilidad intra- e inter- pacientes de la respuesta terapéutica.

50 Las composiciones de la invención pueden tener también la ventaja de que pueden ser preparadas usando procedimientos de procesamiento farmacéuticos establecidos y empleando materiales que están aprobados para su uso en alimentos o productos farmacéuticos o de estatus reglamentario similar.

Las composiciones de la invención pueden tener también la ventaja de que pueden ser más eficaces que, menos tóxicos que, de acción más prolongada que, más potentes que, con menor producción de efectos secundarios que, más

fácilmente absorbibles que, y/o tener un mejor perfil farmacocinético que, y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas, o químicas útiles que, las composiciones farmacéuticas conocidas en la técnica anterior, para su uso en el tratamiento del dolor o de otra manera.

La invención se ilustra por medio de los ejemplos siguientes.

5 **Ejemplo 1**

Naloxona/fentanilo – Comprimidos sublinguales

Una mezcla ordenada de citrato de fentanilo micronizado y un componente mucoadhesivo adherido a la superficie de las partículas portadoras solubles en agua, que consiste en un granulado seco de un excipiente soluble en agua y clorhidrato de naloxona, es preparada como se indica a continuación.

10 Los ingredientes activos se pesan con precisión, junto con los otros excipientes (véase más abajo), en las proporciones apropiadas que permiten la producción de comprimidos con las cantidades absolutas de diversos ingredientes indicados a continuación.

El clorhidrato de naloxona (Mallinckrodt, EE.UU.) y manitol (Roquette, Francia) se mezclan en una mezcladora de tambor giratorio (2 L Turbula W. A. Bachofen AG, Basilea, Suiza) durante 60 minutos a 32 rpm.

15 A continuación, la mezcla resultante es procesada en un rodillo de compactación en comprimidos de tamaño reducido mediante un molino de tamizado rotatorio. El tamaño de partícula de las partículas resultantes, que se usan como partículas portadoras en la formulación, es mayor de 90 µm.

A continuación, las partículas portadoras se mezclan con citrato de fentanilo (Diosynth, Países Bajos) en una mezcladora de tambor giratorio durante 72 horas (escala de laboratorio) a 32 rpm.

20 Se añaden croscarmelosa de sódica (Ac-Di-Sol®; FMC, EE.UU.) y celulosa microcristalina modificada con sílice (ProSolv; Penwest pharmaceuticals Co, EE.UU.) a la mezcla resultante y se continúa la mezcla durante otros 30 minutos.

Finalmente, se añade estearato de magnesio (Peter Greven, Países Bajos) a la mezcla y se continúa el mezclado durante otros 2 minutos.

25 A continuación, la mezcla en polvo se compacta en una prensa troqueladora simple con punzones planos con bordes biselados de 6 mm, para proporcionar un peso de comprimido de 70 mg.

Se emplean controles durante el procedimiento, tales como el peso de los comprimidos, la resistencia al aplastamiento y el tiempo de desintegración, retirándose muestras de ensayo a lo largo del procedimiento de formación de comprimidos. Los comprimidos se envasan y se etiquetan.

Un comprimido contiene - Ingrediente	Cantidad (mg)
Citrato de fentanilo (que corresponde a base de fentanilo 200 µg)	0,314
Clorhidrato de naloxona (que corresponde a base de naloxona 8 mg)	9,77
Manitol	49,49
Celulosa microcristalina modificada con sílice	9,35
Croscarmelosa de sodio	0,73
Estearato de magnesio	0,35
Peso total del comprimido	70,00

30 **Ejemplo 2**

Naloxona/fentanilo – Comprimidos sublinguales (que incorporan una etapa de procedimiento de granulación en seco)

Los comprimidos sublinguales se fabricaron usando los mismos materiales, en las mismas proporciones que las especificadas en el Ejemplo 1 anterior.

5 Las partículas portadoras se fabricaron mezclando manitol y naloxona HCl en la mezcladora de tambor giratorio a 32 rpm durante 60 minutos. La granulación en seco se realizó mediante compactación de la mezcla en una prensa troqueladora simple (Korsch EKO, Alemania), usando punzones de cara plana de 20 mm. A continuación, los compactos fueron triturados mediante tamizado (1,4, 1,0 y 0,8 mm) y se obtuvo una fracción final de partículas de 90-800 µm mediante tamizado.

Se añadió citrato de fentanilo al material portador en cantidades correspondientes a un tamaño de lote de 300 comprimidos. El mezclado se realizó bajo las mismas condiciones que las descritas en el Ejemplo 1. Se añadieron croscarmelosa sódica y celulosa microcristalina modificada con sílice y, a continuación, estearato de magnesio, y se mezcló bajo las mismas condiciones que las descritas en el Ejemplo 1.

10 La mezcla se comprimió para dar comprimidos en la prensa excéntrica usando punzones planos con bordes biselados de 6 mm.

Ejemplo 3

Naloxona/fentanilo – Comprimidos sublinguales (que incorporan una etapa de procedimiento de granulación en húmedo)

15 Los comprimidos sublinguales se fabricaron usando los mismos materiales, en las mismas proporciones, que los especificados en el Ejemplo 1 anterior.

20 Para fabricar las partículas portadoras, en primer lugar, se mezclaron manitol y naloxona HCl, tal como se ha descrito en el Ejemplo 2 anterior. A continuación, se añadieron 18,5 ml de etanol a la mezcla, la masa húmeda se tamizó (1,0 mm) y el granulado se secó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, el granulado se tamizó para obtener partículas con una fracción de partículas de 90-800 µm.

Se añadieron citrato de fentanilo, croscarmelosa de sodio y celulosa macrocristalina modificada con sílice y, a continuación, estearato de magnesio, y se mezcló en las mismas condiciones que las descritas en los Ejemplos 1 y 2 anteriores. La mezcla se comprimió según se ha descrito en el Ejemplo 2.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en partículas para administración por vía transmucosal de una cantidad farmacológicamente eficaz de un analgésico opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad farmacológicamente eficaz de un antagonista opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuya composición comprende dicho analgésico opioide, o una sal del mismo, presentado en forma de partículas sobre las superficies de partículas portadoras que comprenden dicho antagonista opioide, o una sal del mismo, cuyas partículas portadoras tiene mayor tamaño que las partículas del analgésico opioide, en la que el analgésico opioide está en forma de micropartículas que tienen un diámetro medio en base al peso de menos de aproximadamente 15 μm ; y en la que las partículas portadoras tiene un tamaño que está comprendido entre aproximadamente 50 y aproximadamente 1.000 μm .
2. Una composición según se reivindica en la reivindicación 1, en la que el analgésico opioide está seleccionado de entre morfina, codeína, tebaina o un aducto de Diels-Alder de la misma, diamorfina, hidromorfona, oximorfona, hidrocodona, oxicodona, etorfina, nicomorfina, hidrocodeína, dihidrocodeína, metopón, normorfina, N-(2 - feniletíl) normorfina, racemorfanol, levorfanol, dextrometorfano, levalorfanol, ciclorfano, butorfanol, nalbufina, ciclazocina, pentazocina, fenazocina, petidina (meperidina), fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo, cetobemidona, carfentanilo, anileridina, pimindodina, etoheptazina, alfaprodina, betaprodina, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, difenoxilato, loperamida, metadona, isometadona, propoxifeno, clorhidrato de acetato de levometadilo, dextromoramida, piritramida, bezitramida, dextropropoxifeno, buprenorfina, nalorfina, oxilorfano, tilidina, traímadol y dezocina.
3. Composición según se reivindica en la reivindicación 2, en la que el analgésico opioide es seleccionado de entre buprenorfina, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo y fentanilo.
4. Composición según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que:
- la cantidad total de analgésico opioide que se emplea está comprendida en el intervalo de aproximadamente el 0,0005% a aproximadamente el 20% en peso en base al peso total de la composición; y/o
- la cantidad de analgésico opioide que está presente es suficiente para proporcionar una dosis por forma de dosificación unitaria de entre aproximadamente 1 g μ y aproximadamente 20 mg.
5. Composición según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que:
- el antagonista opioide está seleccionado de entre nalmefero, metilnaltrexona, naltrexona y naloxona.
- la cantidad total de antagonista opioide que se emplea está comprendida en el intervalo de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 99,9995% en peso en base al peso total de la composición; y/o
- la cantidad de antagonista opioide que está presente es suficiente para proporcionar una dosis por forma de dosificación unitaria de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 10 mg.
6. Composición según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un agente promotor de bioadhesión y/o mucoadhesión, cuyo agente se presenta, al menos en parte, sobre las superficies de las partículas portadoras.
7. Composición según se reivindica en la reivindicación 6, en la que el agente promotor de bioadhesión y/o mucoadhesión es seleccionado de entre hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, metil celulosa, etil hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, goma de celulosa modificada, carboximetilcelulosa de sodio, almidón moderadamente reticulado, almidón modificado, almidón glicolato de sodio, carbómero o un derivado del mismo, polivinilpirrolidona reticulada, óxido de polietileno, quitosano, gelatina, alginato de sodio, pectina, escleroglucano, goma de xantano, goma de guar, poli co-(metilvinil éter/anhídrido maleico) y croscarmelosa de sodio, o una mezcla de los mismos.
8. Composición según se reivindica en la reivindicación 7, en la que el agente promotor de bioadhesión y/o mucoadhesión es croscarmelosa sódica o polivinilpirrolidona reticulada.
9. Composición según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que:
- las partículas portadoras comprenden además azúcar, manitol, lactosa, cloruro de sodio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico hidratado, fosfato dicálcico deshidratado, fosfato tricálcico, carbonato de calcio, sulfato de bario, celulosa microcristalina, celulosa, polivinilpirrolidona reticulada o un mezcla de los mismos.
10. Composición según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que los tamaños y las cantidades relativos de las partículas de analgésico opioide y las partículas portadoras que se emplean son suficientes para asegurar que al menos aproximadamente el 90% de las partículas portadoras puede estar revestido con las partículas de analgésico opioide.

11. Composición según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está en forma de un comprimido adecuado para administración sublingual.

5 12. Composición según se reivindica en la reivindicación 11, en la que la composición comprende además un agente desintegrante seleccionado de entre polivinilpirrolidona reticulada, carboximetil almidón, almidón natural y mezclas de los mismos.

13. El uso de una composición según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor grave, agudo y/o intercurrente.

14. Composición según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento del dolor.

10 15. Composición según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento del dolor grave, agudo y/o intercurrente.