

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 476 865**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2008 E 08709413 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2114452**

54 Título: **Composiciones medicinales mejoradas que comprenden buprenorfina y nalmefeno**

30 Prioridad:

01.03.2007 GB 0703933

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

15.07.2014

73 Titular/es:

**RB PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)
103-105 Bath Road, Slough
Berkshire SL1 3UH , GB**

72 Inventor/es:

**CHAPLEO, CHRISTOPHER, BOURNE y
HYDE, NEIL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 476 865 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

Composiciones medicinales mejoradas que comprenden buprenorfina y nalmefeno

La presente invención se refiere a composiciones medicinales que contienen buprenorfina en combinación con nalmefeno; así como a su uso en la fabricación de tales composiciones y en práctica clínica, como analgésicos.

5 Si bien los opioides son particularmente eficaces en el tratamiento del dolor moderado a severo, su uso se ve limitado por efectos adversos desagradables y potencialmente peligrosos. Tales efectos adversos pueden incluir sedación, depresión respiratoria, náuseas y problemas gastrointestinales. Por ello, se han realizado esfuerzos a fin de minimizar los efectos adversos.

10 Existen muchos opioides, algunos de los cuales producen efectos adversos más importantes que otros. Conforme a ello, la selección cuidadosa del opioide empleado en una composición analgésica puede reducir por sí misma la incidencia y gravedad de los efectos adversos. Un opioide particularmente adecuado es la buprenorfina, que se ha demostrado tiene propiedades tanto agonistas (semejantes a la morfina) como antagonistas sin producir dependencia física significativa.

15 La buprenorfina (Nombre Internacional no Patentado para N-ciclopropilmetil-7[alfa]-[1-(S)-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil]6,14-endoetano-6,7,8,14-tetrahidronoripavina) es un analgésico agonista parcial opiáceo potente que carece de los efectos psicomiméticos encontrados con otros analgésicos opiáceos. No obstante, la buprenorfina adolece de efectos secundarios típicos de los agonistas opiáceos tales como náusea y vómito, estreñimiento y depresión respiratoria en algunos pacientes, aunque existe un techo para sus efectos en cuanto a la depresión respiratoria como consecuencia directa de sus propiedades agonistas parciales.

20 Se han realizado también intentos con objeto de mejorar el efecto analgésico de los opioides al tiempo que se minimizan la incidencia y gravedad de sus efectos adversos por combinación del tratamiento con opioides con otros fármacos.

25 Un enfoque consiste en la adición de un analgésico no opioide al tratamiento opioide. La base racional en este caso es que se requerirían niveles inferiores de opioides para conseguir la antinocicepción y por tanto debería producirse una reducción de los efectos adversos.

Otro enfoque es la coadministración de un agonista opioide y dosis bajas de un antagonista opioide. Un antagonista opioide de este tipo es nalmefeno (Nombre Internacional no Patentado para (5)-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-6-metileno-morfinan-3,14-diol).

30 En EP 1.242.087A se describe que formas de dosificación parenterales y sublinguales de buprenorfina se potencian y mejoran por dosis bajas de nalmefeno. En ensayos basados en ratas, se ha establecido una ratio adecuada en peso de buprenorfina a nalmefeno de 12,5:1 a 22,5:1, preferiblemente 15:1 a 20:1.

Se han llevado a cabo ahora estudios en humanos y han generado nuevos hallazgos referentes al uso combinado de buprenorfina, como agonista opioide y nalmefeno, como antagonista opioide. Estos nuevos hallazgos amplían nuestro conocimiento de las dosis terapéuticas que proporcionarán analgesia eficaz en humanos.

35 Conforme a un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición analgésica, en forma de dosificación de unidades parenterales o en una forma de dosificación unitaria adecuada para suministro por vía de las mucosas o la dermis, comprendiendo la composición buprenorfina y una cantidad de nalmefeno tal que la ratio en peso de buprenorfina a nalmefeno suministrada a o que llega al plasma de un paciente está comprendida en el intervalo de 22,6:1 a 40:1, en donde la cantidad de buprenorfina en la forma de dosificación unitaria es de 10 µg a 1 mg.

40 Se cree que la acción analgésica de la buprenorfina es potenciada por el nivel relativamente pequeño de nalmefeno.

45 Debe entenderse que los términos buprenorfina y nalmefeno, como se utilizan en esta memoria, pretenden abarcar compuestos farmacéuticos afines simples tales como ésteres, bases y sales, por ejemplo sales de adición de ácido. Sales particularmente preferidas son los hidrocloruros. Sin embargo, las ratios y pesos a que se hace referencia en esta memoria se refieren a buprenorfina y nalmefeno per se, no sales, bases o ésteres.

Debe entenderse que el término parenteral abarca la administración de las composiciones por cualquier vía distinta de la que atraviesa el tracto alimentario.

Debe entenderse que el término mucosa o mucosal abarca cualquier membrana mucosa e incluye mucosa oral, mucosa rectal, mucosa vaginal y mucosa nasal. El término dérmico denota la piel no mucosal.

50 La administración puede llevar unos cuantos minutos. Preferiblemente, la misma tiene lugar a lo largo de un periodo de al menos 1 minuto, preferiblemente al menos 2 minutos, y preferiblemente al menos 3 minutos. Con preferencia, aquélla tiene lugar a lo largo de un periodo de hasta 10 minutos, preferiblemente hasta 7 minutos, y más preferiblemente hasta 5 minutos.

La forma de dosificación unitaria para administración transdérmica o transmucosal puede ser, por ejemplo, una tableta, film, spray, parche, composición de aplicación por frotamiento o pastilla. La administración, que se describirá adicionalmente en el segundo aspecto, puede comprender el suministro de un medicamento que comprende buprenorfina y nalmeveno, preferiblemente en dicha forma.

5 La administración transdérmica puede abarcar cualquier modo de administración a través de la dermis. La administración transmucosal puede abarcar cualquier modo de administración a través de las mucosas, y sitios de administración pueden incluir, por ejemplo, las mucosas vaginal y rectal y, preferiblemente, las mucosas de la cavidad oral-nasal, por ejemplo los sitios nasal, de la garganta, bucal y sublingual. Se prefiere especialmente la administración nasal y sublingual.

10 Preferiblemente, la ratio definida de buprenorfina a nalmeveno se alcanza dentro de 60 minutos después de la administración y significa en esta memoria dentro de 60 minutos después de completarse la administración, es decir, preferiblemente en algún momento dentro de los 60 minutos de completarse la administración, alcanzándose la ratio de fármacos en plasma definida.

15 Las composiciones preferidas comprenden buprenorfina y nalmeveno de tal modo que la ratio en peso de buprenorfina a nalmeveno suministrada a o que llega al plasma del paciente es al menos X:1 (X a 1), donde X es 23, preferiblemente 24, y más preferiblemente 25.

Composiciones preferidas comprenden buprenorfina y nalmeveno tales que la ratio en peso de buprenorfina a nalmeveno provista, suministrada a o que llega al plasma del paciente no es mayor que Y:1 (Y a 1), donde Y es 36, preferiblemente 32, y más preferiblemente 30.

20 Sorprendentemente, se ha encontrado que incluso a los niveles bajos de nalmeveno a buprenorfina empleados en la presente invención, el nalmeveno es capaz de potenciar la acción agonista de la buprenorfina. Adicionalmente, por el uso de nalmeveno pueden minimizarse los efectos adversos y/o el abuso de buprenorfina. Un hallazgo sorprendente es que son particularmente eficaces ratios de buprenorfina a nalmeveno de 25:1 o mayores, por ejemplo 30:1.

25 La composición puede comprender una forma de dosificación unitaria parenteral, y la ratio de buprenorfina a nalmeveno dentro de la composición parenteral puede ser sustancialmente la misma que la producida en el plasma de un paciente después de la aplicación. Así pues, la forma de dosificación parenteral puede comprender buprenorfina y nalmeveno en cualquiera de las ratios en peso arriba indicadas para las ratios en peso en el plasma.

30 En un ser humano, como se expone en EP 1.242.087B, se requieren convenientemente dosis de aproximadamente 40 µg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal a fin de obtener un alivio satisfactorio del dolor en ausencia de potenciación. Así, para pesos corporales típicos de 50 a 80 kg, la dosificación de buprenorfina sería de 2 mg a 3,2 mg de buprenorfina por día. Ésta podría administrarse convenientemente como cuatro dosis unitarias.

Las cantidades de buprenorfina que se requieren para ser eficaces en las composiciones de la invención son menores que las cantidades que se requieren para ser eficaces en ausencia de los efectos potenciadores de nalmeveno.

35 Es importante que, cuando se comparan dosis iguales de buprenorfina con y sin el efecto potenciador de nalmeveno, la magnitud y duración de la analgesia alcanzada por las composiciones anteriores (es decir que contienen también nalmeveno), se incrementan notablemente. Por tanto, puede conseguirse la misma eficiencia analgésica con una dosis menor de buprenorfina cuando está combinada con nalmeveno. Se ha propuesto que pueden utilizarse un efecto analgésico incrementado y/o una concentración reducida de buprenorfina, dentro de o a lo largo del intervalo terapéutico.

Convenientemente, las dosis unitarias de las composiciones de la presente invención (que contienen nalmeveno) contienen buprenorfina en una cantidad que es menor que la requerida para obtener un alivio correspondiente del dolor en una dosis unitaria de buprenorfina sin nalmeveno.

45 Convenientemente, las composiciones de la presente invención comprenden al menos 10 µg de buprenorfina por dosis unitaria, preferiblemente al menos 15 µg, más preferiblemente al menos 20 µg, más preferentemente al menos 30 µg, y muy preferiblemente al menos 40 µg. Estos valores reflejan el beneficio de la invención en la consecución de analgesia a dosis bajas.

50 Convenientemente, las composiciones de la presente invención contienen cualquier cantidad de buprenorfina, preferiblemente hasta 600 µg, con preferencia hasta 400 µg, más preferiblemente hasta 200 µg, con más preferencia hasta 160 µg, y muy preferiblemente hasta 100 µg.

Convenientemente, conforme a la presente invención, se administran a un paciente al menos 0,25 µg de buprenorfina por kg (de peso corporal) cada 24 horas. Preferiblemente, la cantidad es al menos 0,5 µg, preferiblemente al menos 1 µg, con más preferencia al menos 1,5 µg y muy preferiblemente al menos 2 µg.

Convenientemente, conforme a la presente invención, se administran a un paciente hasta 640 µg de buprenorfina por kg de peso corporal cada 24 horas. Preferiblemente, la cantidad es hasta 320 µg, preferiblemente hasta 160 µg, con más preferencia hasta 80 µg, preferiblemente hasta 40 µg, con más preferencia hasta 20 µg, preferiblemente hasta 16 µg, y con más preferencia hasta 12 µg. Muy preferiblemente, la cantidad no es mayor que 8 µg.

- 5 Convenientemente, por el uso de la composición de la presente invención, la cantidad de buprenorfina administrada a un paciente para el propósito de alcanzar alivio del dolor es al menos 40 µg cada 24 horas, preferiblemente al menos 60 µg, con más preferencia al menos 80 µg, preferiblemente al menos 120 µg, preferiblemente al menos 120 µg, y muy preferiblemente al menos 160 µg.

- 10 Conveniente, por el uso de las composiciones de la presente invención, la cantidad de buprenorfina administrada a un paciente para el propósito de conseguir alivio del dolor es hasta 1 mg, preferiblemente hasta 800 µg, con más preferencia hasta 600 µg, con mayor preferencia hasta 400 µg, preferentemente hasta 200 µg, con más preferencia hasta 160 µg, y muy preferentemente hasta 100 µg.

Convenientemente, una composición que contiene nalmefeno comprende desde 0,4 µg a 24 µg de nalmefeno por dosis unitaria, preferiblemente 0,6 a 12 µg, muy preferiblemente 0,8 a 6 µg.

- 15 Convenientemente, la cantidad de nalmefeno administrada está comprendida entre 0,01 y 0,8 µg por kg de peso corporal cada 24 horas. Preferiblemente, la cantidad es al menos 0,02 µg, preferiblemente al menos 0,03 µg. Preferiblemente, la cantidad no es mayor que 0,4 µg, preferiblemente no mayor que 0,4 µg, preferiblemente no mayor que 0,05 µg. Preferiblemente, aquélla no es mayor que 0,04 µg.

- 20 Convenientemente, la cantidad de nalmefeno administrada está comprendida en el intervalo de 1 µg a 80 µg cada 24 horas, preferiblemente 2 a 36 µg, preferiblemente 3 a 20 µg, y más preferiblemente 4 a 10 µg.

Las referencias anteriores a las cantidades de compuestos que se pueden administrar a un paciente se refieren a un paciente adulto.

Cualesquiera que sean las cantidades absolutas de buprenorfina y nalmefeno administradas, deben satisfacerse la o las definiciones indicadas en esta memoria de la ratio de buprenorfina a nalmefeno.

- 25 Es preferible formular las composiciones en formas de dosis unitarias, es decir unidades físicamente discretas que contienen las cantidades apropiadas de buprenorfina y nalmefeno, junto con diluyentes y/o portadores farmacéuticamente aceptables. Tales formas de dosificación unitaria para administración parenteral se encuentran convenientemente en forma de ampollas. En el caso de suministro a través de las mucosas, éste puede realizarse por ejemplo en forma de tabletas, films o pastillas sublinguales.

- 30 Las composiciones de la invención pueden contener un sistema tampón, por ejemplo un ácido orgánico y una sal del mismo, tal como ácido cítrico y citrato de sodio.

- 35 Las composiciones en la forma de formas de dosificación sublinguales contienen convenientemente excipientes solubles seleccionados de materiales tales como lactosa, manitol, dextrosa, sacarosa o mezclas de los mismos. Aquéllas contienen también convenientemente agentes de granulación y desintegradores seleccionados de materiales tales como almidón, agentes aglomerantes tales como povidona o hidroxipropilmetil-celulosa y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio.

- 40 Las composiciones destinadas a administración parenteral pueden comprender una solución isotónica de buprenorfina y nalmefeno en agua estéril. Convenientemente, la solución puede hacerse isotónica por el uso de dextrosa y esterilizarse por tratamiento en autoclave o por filtración a través de un filtro de membrana. Las composiciones pueden administrarse por vía intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, subcutánea o por la ruta epidural.

Las composiciones para administración parenteral, o para suministro a través de las mucosas, por ejemplo por administración sublingual, como se ha detallado arriba, se pueden preparar por métodos de fabricación que son bien conocidos por los expertos en la técnica.

- 45 Conforme a un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de buprenorfina y nalmefeno en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, en donde se utilizan buprenorfina y nalmefeno en una cantidad tal que el medicamento se suministra a un paciente a, o llega al plasma del paciente, en una ratio en peso comprendida en el intervalo de 22,6:1 a 40:1.

- 50 Convenientemente, este aspecto comprende el uso de buprenorfina y de nalmefeno en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, en donde la buprenorfina se utiliza por su efecto analgésico, pero a un nivel menor del que sería necesario, para un efecto analgésico dado contra un dolor dado en un paciente dado, en ausencia de nalmefeno. Así pues, el nalmefeno potencia el efecto analgésico de la buprenorfina. Adicionalmente, el mismo hace el medicamento menos atractivo para los adictos a las drogas.

El uso de buprenorfina y de nalmefeno en la fabricación de un medicamento conforme al tercer aspecto puede comprender cualquier característica como se ha descrito en relación con el primer o segundo aspecto.

5 Convenientemente, el uso de buprenorfina y de nalmefeno en la fabricación de un medicamento comprende la fabricación de un medicamento que comprende una composición conforme al primer aspecto. Sin embargo, no se excluye el uso de buprenorfina y de nalmefeno en la fabricación de un medicamento que tenga dos dosis unitarias, que contenga buprenorfina y nalmefeno respectivamente.

La presente invención se ilustrará a continuación a modo de ejemplo con referencia a los dibujos que se acompañan, en los cuales:

10 La Figura 1 comprende gráficos que muestran la tolerancia al dolor para buprenorfina y combinaciones con nalmefeno; y

La Figura 2 comprende gráficos comparativos.

Métodos

Test nociceptivo

15 Se utilizó el test del presor frío (CP) para evaluar la antinocicepción de buprenorfina y buprenorfina y nalmefeno o combinaciones con nalmefeno. Las formas de los compuestos eran buprenorfina HCl y nalmefeno HCl dihidratado. El test CP utilizaba dos recipientes cilíndricos de plástico, uno de los cuales estaba lleno con agua templada y el otro con una combinación de agua y hielo machacado para conseguir una consistencia "semi-derretida". El paciente sumergía el antebrazo y la mano no dominantes en el agua templada durante exactamente 2 minutos. Al cabo de 1 minuto y 45 segundos, se inflaba un manguito de presión sanguínea en el brazo sumergido a una presión 20 mm Hg por debajo de la presión sanguínea diastólica. El manguito de presión sanguínea minimizaba el papel del flujo sanguíneo en la determinación de la reacción al frío. Al cabo exactamente de 2 minutos, se transfería el antebrazo del agua templada al baño de agua fría. Los ojos del individuo estaban cubiertos durante todo el procedimiento para minimizar la distracción e indicaciones visuales de tiempo. Después de la inmersión del miembro en el baño de agua fría, se pedía a los individuos que indicaran cuándo experimentaban dolor por primera vez (umbral de dolor, CPTHR), después de lo cual se pedía que dejaran su brazo sumergido hasta que ya no pudieran tolerar el dolor (tolerancia al dolor, CPTOL). Los tiempos de umbral y tolerancia del dolor se registraron en segundos desde la inmersión en frío. Se impuso un punto de corte no descrito de 180 segundos, después de cuyo tiempo la tolerancia al dolor ya no puede evaluarse exactamente debido a entumecimiento. La tolerancia al dolor (CPTOL) es el parámetro de respuesta al dolor consignado en las investigaciones actuales.

30 Para los tests presentes, el test nociceptivo se condujo en el mismo medio, con ruido de fondo y voces audibles mínimos, y en ausencia de reloj con tic-tac audible alguno. La temperatura ambiente de la sala y la iluminación eran coherentes. En ningún momento el experimentador comentaba con el individuo el comportamiento de él o de ella en cuanto al test, o contestaba cuestión alguna relacionada con el tiempo medio de tolerancia al dolor o cualesquiera resultados previos.

35 Selección

Antes del test, los individuos se seleccionaron conforme a los criterios de inclusión y exclusión basados en factores tales como condiciones médicas previas y abuso de drogas.

Procedimiento de Test

40 Se testaron los individuos seleccionados adecuados conforme al procedimiento siguiente. Los individuos proporcionaron una muestra de orina a su llegada el día del test, la cual se testó respecto a drogas de abuso (opioides, cannabinoides, benzodiazepinas y aminas simpatomiméticas) y, en el caso de las mujeres, el embarazo. Se insertó un catéter venoso residente de calibre 22 en la mejor vena disponible del antebrazo en cada brazo (por encima de la línea de inmersión CP para el brazo no dominante). Se fijó un sitio de inyección de un adaptador de cierre Luer macho a cada catéter. Se utilizó un catéter para la toma de muestras de sangre a lo largo del día de test, y el otro para infusiones. El participante se conectó luego a un monitor, que estaba ajustado para monitorizar continuamente los parámetros fisiológicos durante toda la duración de la sesión de test.

50 En cada día de test, los individuos recibieron una infusión intravenosa identificada de 30 minutos de solución salina, seguida por una o más infusiones de fármaco (o placebo) durante 30 minutos. El propósito de la infusión salina inicial era doble: establecer si podrían producirse cualesquiera cambios en los parámetros de dolor o fisiológicos como respuesta al proceso de infusión propiamente dichos, y confirmar que no existía obstrucción alguna al acceso venoso por la vía del catéter y que la bomba de infusión operaba correctamente.

Las infusiones se administraron utilizando una Bomba de Jeringa. Los fármacos y la solución salina se prepararon en jeringas BD Plastipak de 30 ml. Las infusiones se realizaron a un régimen de 20 ml por hora durante 30 minutos. Cada jeringa estaba fijada a un equipo de extensión de volumen mínimo (150 cm de tubo, cierre Luer hembra, tapón

Luer macho, 0,5 ml/30 cm). El cierre Luer macho se fijó a una cánula con cierre de palanca. El equipo de extensión estaba cebado con el fármaco/solución salina, e insertado en el sitio de inyección. En los estudios de la ratio buprenorfina:antagonista, se administraron BUP y el antagonista simultáneamente. Para la infusión simultánea de dos fármacos (a través de una sola cánula), se fijó al catéter un equipo de extensión de catéter tipo Y con dos sitios de inyección, y las cánulas con cierre de palanca (conectadas por el equipo de extensión de volumen mínimo a cada jeringa) se insertaron en cada uno de los sitios de inyección.

Se condujeron las sesiones de test en numerosas ocasiones durante cada día de test. Cada sesión de test estaba constituida por las medidas siguientes en el orden indicado: registros de náusea y sedación, toma de muestras de sangre, registro de los parámetros fisiológicos (pulso, saturación de oxígeno y presión sanguínea), test nociceptivo (como se ha detallado arriba) completado, y registro de respiración (respiraciones por minuto contadas a lo largo de un minuto completo durante el componente de agua templada del CP).

Las sesiones de test se condujeron a intervalos fijados a lo largo de cada día de test. Éstos fueron como sigue: 1. Antes del comienzo de las infusiones; 2. Veinte minutos después del comienzo de la infusión de solución salina de 30 minutos; 3. Veinte minutos después del comienzo de la infusión del fármaco de 30 minutos; y cada hora después de la cesación de la infusión de fármaco (final). A esto se hace referencia como el periodo de eliminación. El propósito de conducir la sesión de test Veinte minutos después del comienzo de cada infusión de 30 minutos era dejar tiempo para que se completara el test antes de iniciar la infusión subsiguiente.

Comparación de resultados

Dado que los valores basales eran diferentes entre las condiciones, los datos CPTOL se expresaron como cambio porcentual con respecto al valor basal a fin de comparar el efecto asociado con las diferentes combinaciones de fármacos. La respuesta de cada participante en cada momento para cada condición se expresó como cambio porcentual de la respuesta basal conforme a la ecuación siguiente. Los datos se expresan como el valor medio (\pm SEM) de estos valores en cada sesión de test post-fármaco para cada condición:

$$\frac{\text{Latencia post-fármaco} - \text{latencia basal}}{\text{Latencia basal}} * 100$$

Esto proporcionó un valor para el cambio porcentual de CPTOL.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se incluyeron en el estudio cuatro participantes caucásicos sanos (dos varones y dos mujeres) comprendidos en edad entre 19 y 27 años (valor medio \pm SEM, 21,7 \pm 1,8 años). El peso corporal medio era 77,5 kg (\pm 9,1, intervalo 63-104 kg) y el CPTOL medio en la selección era 38,7 segundos (\pm 5,6, intervalo 25-52 segundos). No había diferencia significativa alguna entre varones y mujeres en términos de edad ($p = 0,277$) o CPTOL en la selección ($p = 0,974$).

Se administraron a los individuos buprenorfina y nalmefeno en una ratio de 25:1 por infusión IV con buprenorfina administrada a una dosis de 0,5 μ g/kg de peso corporal. Los resultados de CPTOL se presentan en la Figura 5. No se observó efecto adverso alguno que causara preocupación.

Ejemplo 2 - Comparativo

Como ejemplo comparativo se administraron a los mismos individuos del Ejemplo 1, en un día separado, buprenorfina y solución salina (a lo que se hace referencia posteriormente como "BUP solo") por infusión intravenosa. Se administró de nuevo buprenorfina a una dosis de 0,5 μ g/kg de peso corporal. Los resultados de CPTOL se presentan en la Figura 5.

Ejemplo 3

Se administraron a los mismos individuos del Ejemplo 1, en un día separado, buprenorfina y nalmefeno en una ratio de 30:1 por infusión intravenosa, administrándose la buprenorfina a una dosis de 0,5 μ g/kg de peso corporal. Los resultados de CPTOL se presentan en la Figura 1. No se observó efecto adverso alguno que causara preocupación.

Comparación de los Ejemplos 4-6

El cambio porcentual para CPTOL con respecto a la línea base se calculó para los Ejemplos 1, 2 y 3 y los resultados se presentan en la Figura 2. Puede verse que se registraba un beneficio notable de las combinaciones de buprenorfina y nalmefeno comparadas con buprenorfina sola.

Ejemplo 7 - Composición parenteral buprenorfina/nalmefeno

ES 2 476 865 T3

Se preparó una formulación parenteral que tenía la composición siguiente:

	mg/ml
Buprenorfina como sal de HCl	0,01
Nalmefeno como sal de HCl	0,004
Dextrosa anhidra	52,0
Ácido clorhídrico	hasta pH 4,0
Agua para inyección	hasta 1,0 ml

5 por disolución de dextrosa, hidrocloreuro de buprenorfina y nalmefeno o hidrocloreuro de nalmefeno por este orden con agitación, en aproximadamente un volumen de lote de 95% de agua para inyección. La acidez de la solución se ajustó a pH 4,0 por adición de ácido clorhídrico 0,1 M, y la solución se completó hasta el volumen total con agua para inyección. La solución se filtró a través de un filtro de membrana y se transfirió a ampollas de vidrio esterilizadas de 2 ml que contenían 2 ml de la solución. Se sellaron las ampollas y el producto se esterilizó por tratamiento en autoclave.

REIVINDICACIONES

1. Una composición analgésica, en forma de dosis parenteral unitaria o en forma de dosis unitaria adecuada para suministro a través de las mucosas o la dermis, comprendiendo la composición buprenorfina y una cantidad de nalmefeno tal que la ratio en peso de buprenorfina a nalmefeno suministrada a o que llega al plasma de un paciente está comprendida en el intervalo de 22,6:1 a 40:1, en donde la cantidad de buprenorfina en la forma de dosis unitaria es de 10 µg a 1 mg.
2. Una composición conforme a la reivindicación 1, en donde la composición contiene buprenorfina y nalmefeno en una ratio de 23 a 36, preferiblemente 24 a 32, más preferiblemente 25 a 30.
3. Uso de buprenorfina y nalmefeno en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, en donde se utilizan la buprenorfina y nalmefeno en una cantidad tal que el medicamento se suministra a un paciente o llega al plasma de un paciente, en una ratio en peso comprendida en el intervalo de 22,6:1 a 40:1.
4. Un uso conforme a la reivindicación 3, en donde la administración de buprenorfina está comprendida en el intervalo de 0,25 a 640 µg por kg cada 24 horas.

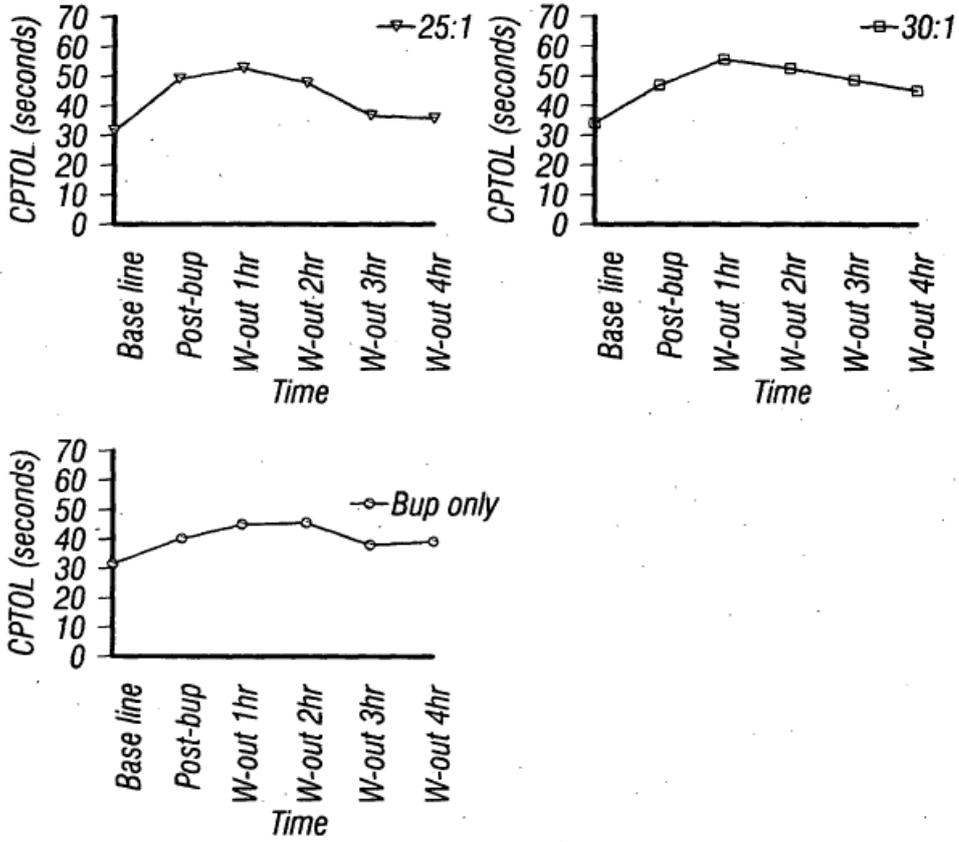


FIG. 1

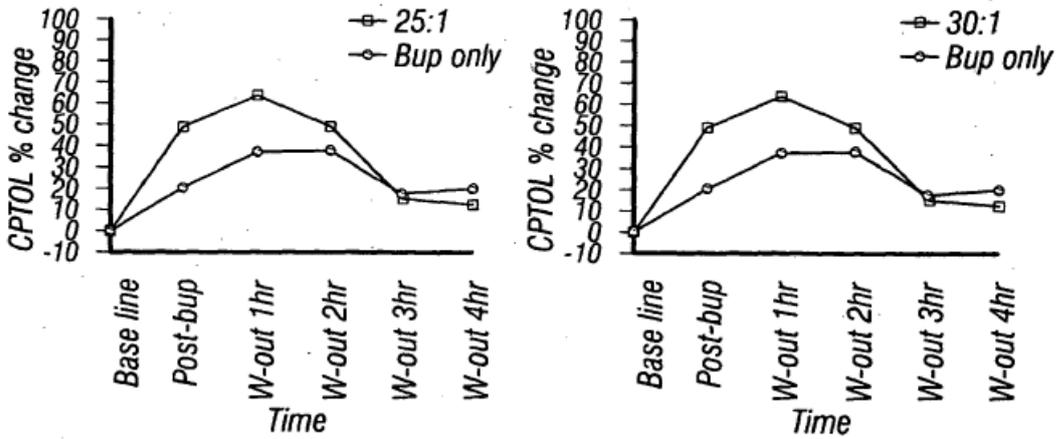


FIG. 2