

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 460**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2012 E 12775283 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2706986**

54 Título: **Nueva composición farmacéutica resistente al abuso para el tratamiento de la dependencia de opioides**

30 Prioridad:

19.09.2011 US 201161536180 P

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

22.06.2015

73 Titular/es:

**OREXO AB (100.0%)
Box 303
751 05 Uppsala, SE**

72 Inventor/es:

FISCHER, ANDREAS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 538 460 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 resistente al abuso para el tratamiento de la dependencia de opioides

5 La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden opioides que son útiles en el tratamiento de la dependencia de opioides/opiáceos y/o del dolor, composiciones que pueden ser resistentes al abuso y que se pueden administrar por vía transmucosa y, en particular, sublingual.

Los opioides son usados ampliamente en medicina como analgésicos. De hecho, en la actualidad se ha aceptado que, en el alivio del dolor más grave, no existen agentes terapéuticos más eficaces.

10 Los analgésicos agonistas de opioides se usan para tratar el dolor oncológico crónico de moderado a grave, a menudo en combinación con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), así como el dolor agudo (es decir, durante la recuperación de la cirugía y del dolor intercurrente). Además, su uso es cada vez mayor en el manejo del dolor no oncológico crónico.

15 No obstante, un problema perenne con potentes agonistas opioides es el de su abuso por los drogadictos. La drogadicción es un problema mundial del que la dependencia de los opioides, principalmente la heroína, es un componente principal. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que existen aproximadamente 4,3 millones de adictos a los opioides a nivel mundial, con aproximadamente 0,7 millones en Europa y 0,2 millones en EE.UU. y Canadá.

20 La dependencia de los opioides es un importante problema de salud y el uso de la heroína a largo plazo está relacionado con un riesgo sustancialmente mayor de muerte prematura por sobredosis de drogas, violencia y suicidio. Además, compartir agujas entre los adictos contribuye a la propagación de infecciones de sangre potencialmente mortales tales como el VIH y la hepatitis C. Además, la dependencia de opioides a menudo conduce a dificultades en las relaciones sociales, incapacidad para desempeñar un trabajo normal y un aumento de la criminalidad para financiarse la adicción, con implicaciones graves para la persona dependiente de opioides y su familia.

25 Los adictos a los opioides no solo alimentan su adicción mediante la adquisición directa de opioides “en la calle”, normalmente en forma de polvos con base de opioide (como heroína), sino que también consiguen formulaciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de, por ejemplo, el dolor. Dichos individuos a menudo aplican innovadoras técnicas en su abuso de dichas formulaciones, por ejemplo extrayendo una gran cantidad de principios activos de dicha formulación en solución, que después se inyecta por vía intravenosa. Con la mayoría de las formulaciones farmacéuticas disponibles comercialmente, esto se puede realizar de forma relativamente fácil, lo que las hace inseguras o “de las que se puede abusar”. Por tanto, existe la necesidad general de formulaciones farmacéuticas de las que no se pueda abusar que comprendan agonistas de opioides.

30 Los adictos a los opioides a menudo se tratan a modo de terapia “de sustitución”, en la que principalmente los opioides “de la calle” de potencia y pureza desconocidos son sustituidos por opioides de calidad farmacéutica con una duración de acción más prolongada, tal como buprenorfina.

35 Además, durante la última década ha comenzado a aparecer una nueva cohorte de individuos dependientes de opioides, en particular en EE.UU., es decir, los denominados adictos de “cuello blanco”, que se han convertido en dependientes tras serles prescritos opioides, normalmente iniciados para el tratamiento del dolor. También se requiere terapia de sustitución para este grupo creciente de pacientes.

40 Los antagonistas de opioides se usan para invertir los efectos farmacológicos de los opioides. Los antagonistas selectivos de los opioides, tales como la naloxona, pueden usarse para tratar la sobredosis por fármacos narcóticos o para diagnosticar una sospecha de adicción a opioides. La naloxona, en particular, tiene una mala biodisponibilidad cuando se administra por vía transmucosa, pero se hace completamente biodisponible cuando se administra mediante inyección.

45 Un simple comprimido de combinación en mezcla que comprende el agonista parcial de opioides buprenorfina y naloxona en una proporción de 4:1 para administración sublingual está disponible como la marca registrada Suboxone®. (Esta y otras formulaciones que contienen opioides resistentes al abuso se recapitulan por Fudula y Johnson in Drug and Alcohol Dependence, 83S, S40 (2006). Véase, también, las solicitudes de patente US 2003/0124061 y US 2003/0191147, y Suboxone, Summary of Product Characteristics (www.medicines.org.uk/eme/medicine/26225 y en Rote Liste®, Monograph 39016.).

50 Dada la mala biodisponibilidad transmucosa de la naloxona, si Suboxone se toma por vía sublingual, como se ha indicado, la pequeña cantidad de naloxona que se absorbe no debería interferir en los efectos deseados de la buprenorfina.

55 Por otro lado, si un adicto disuelve e inyecta Suboxone con la idea de tener un “viaje”, la mayor disponibilidad de la naloxona por vía parenteral deberá servir para antagonizar los efectos de la buprenorfina, al mismo tiempo que desencadena desagradables síntomas de abstinencia de opioides en un individuo físicamente dependiente de opioides.

No obstante, cuando se administra por vía parenteral, el bloqueo funcional por la naloxona de la acción de la buprenorfina también tiene una naturaleza solo parcial y de vida corta. A la luz de esto, con frecuencia se ha notificado la diversión y el uso ilícito de Suboxone, en especial en poblaciones escondidas como encarcelados y drogadictos activos (véase, por ejemplo, Alho y col. Drug and Alcohol Dependence, 88, 75 (2007), Monte y col. Journal of Addictive Diseases, 28, 226 (2009), Stimmel, *ibid.*, 26, 1 (2007) and Smith y col. *ibid.*, 26, 107, 2007). De hecho, en un estudio reciente de adictos a drogas intravenosas sin tratar en Finlandia, se reveló que el 68% había notificado abuso de Suboxone. Además, el 66% de los que habían abusado del fármaco una vez admitió que también habían abusado del mismo al menos una vez después o incluso con regularidad (véase, Ahlo y col. *supra*).

Además, también se ha informado de que Suboxone tiene otras varias limitaciones significativas. Por ejemplo, los comprimidos son grandes y se disgregan lentamente. La biodisponibilidad de la buprenorfina también es significativamente menor que para una solución sublingual (véase Compton y col. Drug and Alcohol Dependence, 82, 25 (2006)). Además, el gusto no es bien tolerado por todos los pacientes y el comprimido tiene una sensación en la boca arenosa desagradable. Recientemente se ha desarrollado un producto a base de película para contrarrestar estos problemas, pero la formulación pelicular tampoco se disuelve particularmente deprisa. Además, de forma simultánea solo se puede administrar una máximo de solo dos películas (con dosis de 2 mg y 8 mg de buprenorfina). Por tanto, se requiere la administración secuencial para dosis (de administración habitual) superiores a 10 mg o a 16 mg de buprenorfina, respectivamente.

Por tanto, existe la necesidad clínica actualmente no satisfecha de un producto resistente al abuso para usar en la terapia de sustitución de la adicción de opioides, pero que no posea las limitaciones mencionadas anteriormente. En particular, si fuera posible idear una formulación que fuera capaz de incrementar significativamente la biodisponibilidad de la buprenorfina, podría ser posible reducir la cantidad de este principio farmacéutico activo, dando lugar a menos opioide en la formulación y, de este modo, reducir la cantidad disponible para inyectar por diversión mediante abuso intravenoso.

Las solicitudes de patente internacional WO 00/16751, WO 2004/067004, WO 2006/103418 y WO 2008/068471 desvelan todas ellas sistemas de administración de fármacos para el tratamiento de, por ejemplo, el dolor agudo mediante administración sublingual, aplicando el principio de la mezcla interactiva, en la que el principio activo en forma de micropartículas se adhiere a las superficies de partículas vehículo más grandes en presencia de un agente estimulante bioadhesivo y/o mucoadhesivo. En particular, el documento WO 2008/068471 desvela una formulación que comprende partículas de fármacos agonistas opioides sobre las superficies de partículas vehículo que comprenden un antagonista de opioides, tal como naloxona.

Los documentos de la técnica anterior, incluidas las solicitudes de patente internacional WO 03/005944, WO 02/067903, WO 2007/141328, WO 2010/132605, WO 01/30288 y la solicitud de patente US. 2009/0263476 A1 usan agentes modificadores del pH para estimular la disolución y/o la absorción de principios activos. Otros documentos que divulgan formulaciones que comprenden buprenorfina se describen en los documentos WO 2005/117838 y US 2010/0233257

Los inventores han encontrado, ahora, que aplicando un principio de formulación específico a una combinación de principios activos, buprenorfina y naloxona, los inventores han proporcionado un producto con propiedades clínicas y farmacéuticas inesperadas y significativamente mejoradas.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un comprimido adecuado para administración sublingual que comprende micropartículas de una cantidad farmacológicamente eficaz de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en contacto con partículas que comprenden ácido cítrico (en lo sucesivo denominado "Componente (i)"); un disgregante seleccionado del grupo croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada o mezclas de los mismos (en lo sucesivo denominado "Componente (ii)") y una cantidad farmacológicamente efectiva de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (en lo sucesivo denominado "Componente (iii)").

Las composiciones que comprenden el Componente (iii) formuladas junto con los Componentes (i) y (ii) se denominan conjuntamente en lo sucesivo como "composiciones de la invención".

La buprenorfina y sus sales farmacéuticamente aceptables se presentan en las composiciones de la invención en forma de micropartículas. La naloxona y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden (p. ej., preferentemente) presentarse en las composiciones de la invención en forma de micropartículas. Las micropartículas poseen, preferentemente, un diámetro medio en base al peso, un diámetro medio en base al número y/o un diámetro medio en base al volumen de entre aproximadamente 0,5 μm y aproximadamente 15 μm , tal como aproximadamente 1 μm y aproximadamente 10 μm . Como se usa en el presente documento, el experto en la técnica entenderá que la expresión "diámetro medio en base al peso" incluye que el tamaño promedio de las partículas se caracteriza y define a partir de una distribución del tamaño de las partículas 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, obtenida mediante, por ejemplo, tamizado (p.ej, tamizado en húmedo). Como se usa en el presente documento, el experto en la técnica entenderá que la expresión "diámetro medio en base al número" incluye que el tamaño promedio de las partículas se caracteriza y define a partir de una distribución del tamaño de las partículas en número, es decir una

distribución en la que la fracción existente (cantidad relativa) en cada clase de tamaño se define como la fracción en número, medida mediante, por ejemplo, microscopía. Como se usa en el presente documento, el experto en la técnica entenderá que la expresión “diámetro medio en base al volumen” incluye que el tamaño promedio de las partículas se caracteriza y define a partir de una distribución del tamaño de las partículas en volumen, es decir una

5 distribución en la que la fracción existente (cantidad relativa) en cada clase de tamaño se define como la fracción en volumen, medida mediante, por ejemplo, difracción láser.

Las micropartículas de principios activos se pueden preparar mediante técnicas de micronización estándar, tales como trituración, molturación en chorro, molturación en seco, molturación en húmedo, precipitación etc. Posteriormente se puede usar un procedimiento de elutriación en aire para preparar fracciones de tamaño

10 específico, en caso necesario.

Sales preferidas de buprenorfina y naloxona incluyen sales clorhidrato.

La buprenorfina y sus sales farmacéuticamente aceptables se formulan juntas en contacto con partículas de ácido cítrico para proporcionar el Componente (i) o composiciones de la invención.

El ácido cítrico que se proporciona en una composición de la invención, permite la provisión cuando la composición está disuelta en agua y/o saliva (p. ej., en el lugar de administración de las composiciones de la invención) de un pH de entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 6,5 (p. ej., aproximadamente 6,25), y está presente en una cantidad suficiente para permitir el mantenimiento del pH dentro de este intervalo durante un periodo de tiempo adecuado (p. ej., aproximadamente 30 segundos, tal como aproximadamente 1 minuto) hasta aproximadamente 3 minutos (p. ej., aproximadamente 2 minutos, tal como aproximadamente 1,5 minutos) para facilitar la disolución de,

15 en particular, las micropartículas de buprenorfina y/o la absorción de buprenorfina en la mucosa sublingual a continuación.

El ácido cítrico se puede emplear como parte de un material formador de tampón en combinación con una sal de un ácido débil, que es seguro para consumo humano, por ejemplo, un ácido alimenticio, tal como ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido succínico, ácido láctico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, cloruro amónico, preferentemente ácido tartárico, y, más preferentemente, ácido cítrico o una combinación de dichos ácidos, incluyendo citrato sódico, citrato potásico, tartrato sódico, tartrato potásico y similares. Materiales formadores de tampón preferidos son el ácido cítrico y el citrato sódico.

25

Tamaños de partículas adecuados de materiales ácido cítrico o materiales formadores de tampón se encuentran en el intervalo de aproximadamente 1 μm y aproximadamente 1.000 μm (p. ej., aproximadamente 800 μm , tal como aproximadamente 750 μm) y preferentemente entre aproximadamente 40 (tal como aproximadamente 50 μm) y aproximadamente 600 μm . Cantidades adecuadas de ácido cítrico que permiten el mantenimiento del pH dentro de los intervalos mencionados anteriormente tras la administración oral como se ha descrito en el presente documento anteriormente están en el intervalo de al menos aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso de la formulación total. Cantidades totales adecuadas de materiales formadores de tampón que permiten el

30 mantenimiento del pH dentro de los intervalos mencionados anteriormente tras la administración oral como se ha descrito en el presente documento anteriormente están en el intervalo de al menos aproximadamente 1% a aproximadamente 15% en peso de la formulación total.

El disgregante o “agente disgregante” que se puede usar como, o como Componente (ii) en las composiciones de la invención se puede definir como cualquier material que es capaz de acelerar hasta un grado mensurable la disgregación/dispersión de una composición de la invención. Por tanto, el disgregante puede proporcionar un tiempo de disgregación *in vitro* de aproximadamente 30 segundos o menos, medido de acuerdo, por ejemplo, con el procedimiento de ensayo de disgregación estándar de la Farmacopea de los EE.UU. (USP) (véase FDA Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets; December 2008). Esto se puede conseguir, por ejemplo, si el material es capaz de hincharse, absorber humedad y/o deformarse cuando entra en contacto con agua y/o moco (p. ej., saliva), lo que provoca que las formulaciones en comprimidos se disgreguen cuando están humedecidas.

40

Disgregantes adecuados (como se define en, por ejemplo, Rowe y col. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6^a ed. (2009)) incluyen derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa (HPC), HPC de baja sustitución, metilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, goma de celulosa modificada; derivados de almidón tales como almidón moderadamente reticulado, hidroxipropilalmidón y almidón pregelatinizado; y otros disgregantes tales como alginato cálcico, alginato sódico, ácido algínico, quitosano, dióxido de silicio coloidal, docusato sódico, goma guar, silicato de magnesio de aluminio, polacrilinpotasio y polivinilpirrolidona.

50

Los disgregantes que se usan en las composiciones de la invención son los denominados “superdisgregantes” (como se define en, por ejemplo, Mohanachandran y col. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 6, 105 (2011)), polivinilpirrolidona reticulada, glicolato de almidón sódico y croscarmelosa sódica. Se pueden usar combinaciones de dos o más superdisgregantes.

55

Los disgregantes también se pueden combinar con superdisgregantes en las composiciones de la invención.

Los disgregantes y/o superdisgregantes se usan, preferentemente, en una cantidad (p. ej., total) de entre 0,5 y 15% en peso en base al peso total de una composición. Un intervalo preferido es de 1 a 8%, tal como de aproximadamente 2 a aproximadamente 7% (p. ej., aproximadamente 5%, tal como aproximadamente 4%) en peso.

- 5 Las composiciones de la invención se pueden formular juntas (junto con cualquier otro material que pueda estar presente) mediante simples técnicas de mezclado estándar o mediante granulación.

Los gránulos se pueden preparar mediante un procedimiento de granulación en seco, granulación en húmedo, granulación en fusión, peletización termoplástica, granulación por pulverización o extrusión/esferonización.

- 10 Las técnicas de granulación en húmedo son bien conocidas para los expertos en la materia e incluyen cualquier técnica que implique el amasado de una mezcla de partículas de polvo primario seco usando un fluido de granulación, en la que el 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 aglutinante. La técnica puede implicar forzar una masa húmeda a través de un tamiz para producir gránulos húmedos que después se secan, preferentemente hasta una pérdida por desecación de menos de aproximadamente un 3% en peso.

- 15 Las técnicas de granulación en seco también son bien conocidas por los expertos en la materia e incluyen cualquier técnica en la que las partículas de polvo primario se agregan a presión alta, incluyendo precompresión y compactación en rodillo, por ejemplo como se describe en el presente documento.

- 20 Los expertos en la materia conocerán que la granulación en fundido incluye cualquier técnica en la que los gránulos se obtengan mediante la adición de un aglutinante fundido o un aglutinante sólido que se funde durante el procedimiento. Después de la granulación, el aglutinante se solidifica a temperatura ambiente. Se sabe que la peletización termoplástica es similar a la granulación en húmedo, pero se usan propiedades plásticas del aglutinante. En ambos procedimientos, los aglomerados (gránulos) obtenidos comprenden una estructura de matriz.

- 25 Los expertos en la materia conocerán que la granulación por pulverización incluye cualquier técnica que implique desecación de líquidos (soluciones, suspensiones, fundidos) al mismo tiempo que se generan simultáneamente los gránulos en un lecho fluidizado. Por tanto, el término incluye procedimientos en los que se proporcionan semillas extrañas (gérmenes) con las que se generan gránulos, así como aquellos en los que se forman semillas inherentes (gérmenes) en el lecho fluidizado debido a abrasión y/o fractura, además de, generalmente, cualquier técnica de granulación con recubrimiento por pulverización. El líquido pulverizado recubre los gérmenes y ayuda a la aglomeración adicional de las partículas. Después se seca para formar gránulos en forma de una matriz.

- 30 Los expertos en la técnica sabrán que la extrusión/esferonización incluye cualquier procedimiento que implique la mezcla en seco de los componentes, el amasado en húmedo junto con un aglutinante, la extrusión, la esferonización del extrudido en esferoides de tamaño uniforme y la desecación.

- 35 En particular, las micropartículas de buprenorfina o una sal de la misma y las partículas de ácido cítrico, se presentan en contacto entre sí en las composiciones de la invención. Aquí, los inventores quieren decir que tiene lugar alguna forma de etapa de mezclado (mezclado simple, granulación como se ha descrito en el presente documento anteriormente, o lo contrario) como entre las micropartículas de buprenorfina/sal y las partículas de ácido cítrico, haciendo que entren en contacto íntimo.

- 40 Para evitar dudas, por "contacto íntimo" los inventores incluyen que las micropartículas de buprenorfina o una sal de la misma y las partículas de materiales débilmente ácidos, formadores de tampón débilmente ácido, se presentan en las composiciones de la invención en cualquier forma en la que estén, al menos en parte, en contacto íntimo entre sí. Esto incluye la posibilidad de la inclusión de recubrimientos de disolución rápida en uno u otro, o ambos, conjuntos de partículas.

- 45 A este respecto, el Componente (i) se presenta, preferentemente, como, o como parte de, una composición de la invención en forma de una mezcla interactiva que comprende al menos una población de partículas vehículo sobre cuyas superficies se presentan (p. ej., adheridas) las micropartículas de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 50 Los expertos en la técnica entenderán que el término mezcla "interactiva" incluye el término mezcla "ordenada" y que indica una mezcla en la cual las partículas no aparecen como unidades únicas, como en las mezclas aleatorias, sino mezclas en las que las partículas más pequeñas (p. ej., micropartículas de, por ejemplo, buprenorfina) están unidas a (es decir, adheridas a o asociadas con) las superficies de las partículas vehículo más grandes. Dichas mezclas se caracterizan por fuerzas interactivas (por ejemplo fuerzas de van der Waals, fuerzas electrostáticas o fuerzas de Coulomb y/o puentes de hidrógeno) entre el vehículo y las partículas asociadas a la superficie (véase, por ejemplo, Staniforth, Powder Technol., 45, 75 (1985)). En mezclas finales, y composiciones que comprenden dichas mezclas, las fuerzas interactivas tienen que ser lo bastante fuertes como para mantener las partículas adherentes en la superficie del vehículo.
- 55

5 Cuando se usan mezclas interactivas como el principio de la formulación por la cual el Componente (i) particulado se presenta en una composición de la invención, estas están hechas, preferentemente, con partículas vehículo que son de un tamaño (diámetro medio o promedio en base al peso y/o al volumen, véase anteriormente) que está entre aproximadamente 30 μm y aproximadamente 1.000 μm (p. ej., aproximadamente 800 μm , tal como aproximadamente 750 μm), y preferentemente entre aproximadamente 40 (tal como aproximadamente 50 μm) y aproximadamente 600 μm .

10 Las partículas vehículo pueden comprender sustancias farmacéuticamente aceptables que son hidrosolubles, tales como hidratos de carbono, por ejemplo azúcares, tales como lactosa y alcoholes de azúcar, tal como manitol, sorbitol y xilitol, sales inorgánicas farmacéuticamente aceptables, tales como cloruro sódico. Las partículas vehículo hidrosolubles pueden comprender también el ácido cítrico y/o materiales formadores de tampón, mencionados en el presente documento anteriormente (tal como ácido cítrico y/o citrato sódico). Como alternativa, las partículas vehículo pueden comprender sustancias farmacéuticamente aceptables que sean insolubles o poco solubles en agua, tales como fosfato dicálcico anhidrato, fosfato dicálcico dihidrato, fosfato tricálcico, carbonato cálcico y sulfato de bario, almidón y almidón pregelatinizado, materiales bioadhesivos y mucoadhesivos, tales como polivinilpirrolidona reticulada y croscarmelosa sódica y otros polímeros, tales como celulosa microcristalina, celulosa y; o mezclas de los mismos.

20 Por "soluble en agua" se incluye que el material tenga una solubilidad en agua que sea superior a 33,3 mg/ml a presión atmosférica (p. ej., 1 bar) y a temperatura ambiente (p. ej., 21°C). Por otro lado, la expresión "escasamente soluble o insoluble en agua" incluye materiales que tienen una solubilidad en agua que es inferior a 33,3 mg/ml en las mismas condiciones. Materiales de partículas vehículo solubles preferidas incluyen alcoholes de azúcar, tales como sorbitol, xilitol y particularmente manitol. Materiales de partículas vehículo escasamente solubles o insolubles en agua preferidos incluyen celulosa y almidones, tales como celulosa microcristalina.

Se prefiere que la buprenorfina o su sal farmacéuticamente aceptable se presente sobre las superficies de partículas vehículo hidrosolubles.

25 A este respecto, como se ha indicado anteriormente, el ácido cítrico y/o los materiales formadores de tampón también pueden funcionar como materiales de partículas vehículo hidrosolubles. Por tanto, la mezcla asociada de dichos materiales con buprenorfina/sal de la misma puede significar que lo anterior comprende partículas vehículo sobre las cuales se presentan micropartículas de la última. En dichos casos, dichos materiales se pueden presentar al menos como partículas vehículo hidrosolubles adicionales, además de la presencia de otras partículas vehículo hidrosolubles sobre cuyas superficies se presentan micropartículas de buprenorfina.

30 Cuando las partículas vehículo comprenden dicho ácido cítrico/materiales formadores de tampón, se pueden proporcionar productos compuestos de dichos materiales con otros materiales de partículas vehículo hidrosolubles (tales como los descritos en el presente documento anteriormente). Dichos materiales se pueden preparar mediante compresión directa o granulación, por ejemplo. Como alternativa, las partículas vehículo pueden consistir esencialmente en ácido cítrico y/o uno o más materiales que, cuando se disuelven en saliva, dan lugar a un sistema tampón. Por "que consiste esencialmente en" dichos materiales los inventores quieren decir que, excluyendo la posible presencia de agua (véase más adelante), las partículas vehículo comprenden al menos aproximadamente 95%, tal como al menos aproximadamente 98%, más preferentemente más de aproximadamente 99% y particularmente al menos aproximadamente 99,5% en peso (en base al peso total de la partícula vehículo) de dichos materiales. Estos porcentajes excluyen la presencia de cantidades traza de agua (p. ej., agua cristalina o agua unida a las superficies externas de los materiales) y/o cualquier impureza que pueda estar presente en dichos materiales, impurezas que pueden surgir tras la producción de dichos materiales, bien por un tercer suministrador comercial o no comercial o por un experto en la técnica que fabrica una composición de la invención.

35 Como alternativa (y/o además), en el Componente (i), las partículas de ácido cítrico y/o de materiales formadores de tampón, se pueden presentar, al menos en parte, sobre las superficies, y/o entre, las partículas vehículo. En dichos casos, los tamaños de partícula adecuados de dichos materiales son los presentados en el presente documento para principios activos y/o disgregantes

40 Cuando se usan en composiciones de la invención, los Componentes (ii) y (iii) se formulan, preferentemente, juntos, por ejemplo para formar partículas que comprendan naloxona o una sal de la misma y el disgregante, antes de mezclar con el Componente (i). Como alternativa, las partículas de ácido cítrico, y/o de materiales formadores de tampón, se pueden formular junto con los Componentes (ii) y/o (iii) antes de mezclar con micropartículas de buprenorfina, pudiéndose presentar las últimas micropartículas en forma de mezclas interactivas con partículas vehículo como se ha descrito anteriormente en el presente documento. El ácido cítrico y/o los materiales formadores de tampón, pueden, de este modo, formularse en mezcla asociativa con micropartículas de buprenorfina como se ha definido anteriormente en el presente documento) de este modo.

45 Además, en el Componente (iii), las partículas de naloxona o de sales farmacéuticamente aceptables de la misma, también se pueden presentar sobre las superficies de, y/o entre, las partículas vehículo en las composiciones de la invención, pero esto no es esencial. Dichas partículas vehículo pueden ser hidrosolubles (como se ha definido anteriormente en el presente documento), o pueden (preferentemente) ser partículas vehículo

insolubles / escasamente solubles en agua. Los materiales disgregantes y/o superdisgregantes también se pueden presentar, al menos en parte, como partículas sobre las superficies de, y/o entre, las partículas vehículo que pueden o no portar también naloxona o una sal de la misma. Si se usan en forma particulada, las partículas de disgregantes y/o superdisgregantes se pueden presentar con un tamaño de partícula (diámetro medio o promedio basado en peso y/o en volumen, véase anteriormente) de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 µm (p. ej., aproximadamente 1 y aproximadamente 50 µm).

Como alternativa, los disgregantes y/o superdisgregantes también pueden estar presentes como un constituyente en excipientes compuestos. Los excipientes compuestos se pueden definir como mezclas de excipientes coprocesados. Ejemplos de excipientes compuestos que comprenden superdisgregantes son Parteck® ODT, Ludipress® y Prosolv® EASYtab.

También se pueden presentar en las composiciones de la invención materiales bio/mucoadhesivos. Dichos materiales se pueden presentar sobre (p. ej., adheridos) las superficies de partículas vehículo cuando componentes de composiciones de la invención se presentan en forma de mezclas interactivas.

Las composiciones de la invención se pueden usar en el tratamiento de la dependencia de y/o adicción a los opioides como se ha descrito anteriormente en el presente documento, por ejemplo en programas de terapia de sustitución. La dependencia y/o adicción de opioides se puede definir de numerosas formas (véase, por ejemplo, www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1), pero se puede caracterizar por, por ejemplo, fenómenos fisiológicos, conductuales y cognitivos en los que el uso de una sustancia o una clase de sustancias tiene una prioridad mucho mayor para un individuo dado que otros comportamientos que una vez tuvieron mayor valor y/o se caracteriza por un deseo (a menudo fuerte y en ocasiones abrumador, de tomar opioides y/u opiáceos (que pueden o no haberse prescrito médicamente). Es particularmente preferido que las composiciones de la invención que comprenden naloxona se usen en el tratamiento de la dependencia y/o adicción a opioides.

La buprenorfina es un agonista parcial en el receptor de opioides μ y un antagonista en el receptor de opioides κ . Posee una afinidad de unión alta en ambos receptores y compite con otros agonistas, como la metadona, la heroína (diamorfina) y la morfina, en el receptor de opioides μ . Los efectos del agonista de opioides buprenorfina son menos que los efectos máximos de otros agonistas "completos" de opioides, tales como la morfina, y están limitados por un efecto "techo". Por tanto, el fármaco produce un grado menor de dependencia física que otros agonistas de opioides, tales como la heroína, la morfina o la metadona y, por consiguiente, es particularmente útil en terapias de sustitución.

La expresión "cantidad farmacológicamente eficaz" hace referencia a una cantidad de un principio activo, que es capaz de conferir un efecto terapéutico deseado sobre un paciente tratado, se administre solo o en combinación con otro principio activo. Dicho efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible mediante alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da un indicación de o siente un efecto).

Por tanto, las cantidades farmacológicamente eficaces adecuadas de buprenorfina (o una sal de la misma) incluyen las que son capaces de producir y/o contribuir a la producción del efecto terapéutico deseado, a saber, menos ansias por opioides y/u opiáceos y/o menor uso ilícito del fármaco, cuando se administran por vía transmucosa, mientras que cantidades farmacológicamente eficaces adecuadas de naloxona (o una sal de la misma) cuando se usan deben ser suficientes para no competir con el efecto farmacológico mencionado anteriormente de la buprenorfina presente en la composición de la invención tras su administración transmucosa, pero para antagonizar el efecto de la buprenorfina y desencadenar síntomas de abstinencia si se realiza un intento por parte de un individuo adicto a los opioides de inyectarse una composición de la invención.

Por consiguiente, el experto en la técnica puede determinar las cantidades de principios activos que se pueden usar en las composiciones de la invención en relación con lo que será más adecuado para un paciente individual. Esto es probable que varíe con la vía de administración, el tipo y la gravedad de la afección que se va a tratar, así como la edad, el peso, el sexo, la función renal, la función hepática y la respuesta del paciente concreto que se va a tratar.

La cantidad total de buprenorfina/sal de la misma que se puede usar en una composición de la invención puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1%, tal como aproximadamente 1%, a aproximadamente 20%, tal como aproximadamente 10%, en peso en base al peso total de la composición. La cantidad de este principio activo también se puede expresar como la cantidad en una forma de dosificación unitaria (p. ej., un comprimido). En tal caso, la cantidad de buprenorfina/sal que puede estar presente puede ser suficiente para proporcionar una dosis de buprenorfina (calculada como la base libre) por forma de dosificación unitaria que está en el intervalo de entre aproximadamente 0,1 mg, tal como aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50, por ejemplo 30, tal como aproximadamente 20 mg (p. ej., aproximadamente 15 mg, p. ej., aproximadamente 12 mg, tal como aproximadamente 10 mg). Intervalos preferidos para el tratamiento del dolor son de aproximadamente 0,11 mg a aproximadamente 4 mg. Intervalos preferidos para la terapia de sustitución son de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 50 mg, tal como aproximadamente 0,75 mg, (p. ej., aproximadamente 1 mg) a aproximadamente 12 mg, tal como aproximadamente 10 mg (p. ej., aproximadamente 7 mg). Las dosis de buprenorfina individuales por comprimido que se pueden mencionar incluyen aproximadamente 11,4 mg, aproximadamente 8,6 mg, aproximadamente 5,7 mg, aproximadamente 2,9 mg y aproximadamente 1,4 mg.

5 Cuando se usa, la cantidad total de naloxona/sal de la misma que se puede usar en una composición de la invención puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,125%, tal como aproximadamente 0,25%, a aproximadamente 5%, tal como aproximadamente 2,5%, en peso en base al peso total de la composición. La cantidad de este principio activo también se puede expresar como la cantidad en una forma de dosificación unitaria (p. ej., un comprimido). En tal caso, la cantidad de naloxona/sal que puede estar presente puede ser suficiente para proporcionar una dosis de naloxona (calculada como la base libre) por forma de dosificación unitaria que está en el intervalo de entre aproximadamente 0,125 mg y aproximadamente 12,5 mg, tal como aproximadamente 0,19 mg (p.ej., aproximadamente 0,25 mg) a aproximadamente 3 mg, tal como aproximadamente 2,5 mg (p. ej., aproximadamente 1,75 mg). Las dosis de naloxona individual por comprimido que se puede mencionar incluyen aproximadamente 2,9 mg, aproximadamente 2,2 mg, aproximadamente 1,4 mg, aproximadamente 0,7 mg y aproximadamente 0,4 mg.

Aunque para las composiciones de la invención que contienen naloxona se prefiere que la proporción de la dosis de buprenorfina:naloxona se mantenga en aproximadamente 4:1, las dosis mencionadas anteriormente son ejemplos del caso medio; por supuesto, puede haber casos individuales en los que se prefieran dosis mayores o menores y estas están dentro del alcance de la presente invención.

15 Las composiciones de la invención, una vez preparadas, se comprimen/compactan directamente en formas farmacéuticas unitarias (p. ej., comprimidos) para administrar a pacientes mamíferos (p. ej., seres humanos), por ejemplo como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

20 Las composiciones de la invención están en forma de comprimidos para administración sublingual. Los comprimidos también pueden comprender un aglutinante. Un aglutinante se puede definir como un material que es capaz de actuar como un potenciador de la formación de ligazón, facilitando la compresión de la masa en polvo en compactos consistentes. Aglutinantes adecuados incluyen goma de celulosa y celulosa microcristalina. Si están presentes, el aglutinante se usa, preferentemente, en una cantidad de entre 0,5 y 20% en peso en base al peso total de la formulación del comprimido. Un intervalo preferido es de 1 a 15%, tal como de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 12% (p. ej., aproximadamente 10%) en peso.

25 Aditivos y/o excipientes adicionales adecuados que se pueden usar en las composiciones de la invención pueden comprender:

- (a) lubricantes (tales como estearato de magnesio, o, preferentemente, fumarato de estearilo sódico);
- (b) aromatizantes (p. ej., limón, polvo de menta piperita o, preferentemente, mentol), edulcorantes (p. ej., neohesperidina, acesulfamo K o, preferentemente, sucralosa) y colorantes.
- 30 (c) antioxidantes, que pueden ser de origen natural o, de otro modo (p. ej., hidroxitolueno butilado (BHT), vitamina C, vitamina E, β -caroteno, ácido úrico, uniuqion, superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa o peroxidasa catalasa); y/o
- (d) otros componentes, tales como agentes vehículo, conservantes y agentes deslizantes (p. ej., sílice coloidal).

35 Las composiciones de la invención pueden prepararse mediante técnicas estándar y usando equipos estándar, conocidos para los expertos en la técnica.

40 Cuando se presentan en forma de mezclas interactivas, las partículas de, p. ej., buprenorfina/sal pueden mezclarse en seco con partículas vehículo adecuadas durante un periodo de tiempo que sea lo suficientemente largo como para permitir que cantidades adecuadas de los respectivos principios activos se adhieran a la superficie de las partículas vehículo. Esto también se puede aplicar a otros principios activos y/o excipientes definidos anteriormente en el presente documento.

45 El experto apreciará que, con el fin de obtener una formulación en polvo seco en forma de una mezcla interactiva, las partículas vehículo más grandes deben ser capaces de ejercer una fuerza suficiente como para romper los aglomerados de partículas más pequeñas. Esta capacidad se determinará principalmente mediante la densidad de partícula, la aspereza de la superficie, la forma, la fluidez y, en particular, los tamaños relativos de las partículas.

A este respecto se puede usar equipo de mezclado estándar. Es probable que el periodo de tiempo de mezclado varíe de acuerdo con el equipo usado y el experto no tendrá dificultades para determinar mediante experimentación rutinaria un tiempo de mezclado adecuado para una combinación dada del principio activo y el o los materiales de partículas vehículo.

50 Las mezclas interactivas también se pueden proporcionar usando técnicas distintas del mezclado en seco, técnicas que los expertos en la materia conocerán bien.

Como alternativa se pueden incorporar otros componentes mediante mezclado estándar u otros principios de formulación.

55 Las composiciones de la invención pueden administrarse por vía sublingual mediante los medios de administración adecuados conocidos para los expertos. Un comprimido sublingual se puede colocar debajo de la lengua y los principios activos se absorben a través de las membranas mucosas circundantes.

A este respecto, las composiciones de la invención se pueden incorporar en varias clases de preparaciones farmacéuticas destinadas para administración sublingual) usando técnicas estándar (véase, por ejemplo, Lachman y col. "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lea & Febiger, 3ª edición (1986) y "Remington: The Science and Practica of Pharmacy", Gennaro (ed.), Philadelphia College of Pharmacy & Sciences, 19ª edición (1995)).

- 5 Las preparaciones farmacéuticas para administración sublingual se pueden obtener combinando composiciones de la invención con aditivos y/o excipientes farmacéuticos convencionales usados en la técnica para dichas preparaciones y, después, preferentemente, comprimirse/compactarse directamente en formas farmacéuticas unitarias (p. ej., comprimidos). (Véase, por ejemplo, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Volumen 1, 2ª Edición, Lieberman et al (eds.), Marcel Dekker, New York and Basel (1989) p. 354-356 y los documentos citados en los mismos.) Equipo de compactación adecuado incluye máquinas de formación de comprimidos estándar, tales como Kilian SP300, el Korsch EKO, el Korsch XP1, the Korsch XL 100 o el Korsch PharmaPress 800

10 Los pesos de los comprimidos sublinguales finales adecuados están en el intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 400 mg, tal como aproximadamente 40 (p. ej., aproximadamente 50) a aproximadamente 300 mg (p. ej., aproximadamente 250 mg, tal como aproximadamente 200 mg), por ejemplo aproximadamente 50 (p. ej., aproximadamente 60) a 180 mg, más preferentemente entre aproximadamente 60 (p. ej., aproximadamente 70) y aproximadamente 160 mg. Diámetros de comprimidos finales adecuados están en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 12 mm, por ejemplo aproximadamente 4 a aproximadamente 10 mm, y más preferentemente aproximadamente 5 a aproximadamente 9 mm. Espesores de comprimidos finales adecuados están en el intervalo de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 4 mm, tal como aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 3

15 20 mm. Son posibles varias formas de comprimidos (p. ej., circular, triangular, cuadrada, romboide, poligonal u ovalada). Durezas adecuadas de los comprimidos incluyen resistencias a la rotura por compresión en el intervalo de aproximadamente 10N a aproximadamente 100N, por ejemplo aproximadamente 15N a aproximadamente 50N (dependiendo del tamaño y/o el peso del comprimido), de acuerdo con el procedimiento <1217> de la Farmacopea USP.

- 25 Con independencia de lo anterior, las composiciones de la invención que comprenden disgregantes (u otros excipientes que funcionan mediante hinchamiento) deben carecer esencialmente (p. ej., menos de aproximadamente 20% en peso en base al peso total de la formulación) de agua. Será evidente para el experto que la hidratación "prematura" disminuirá drásticamente el rendimiento de una formulación en comprimido en uso y puede dar lugar a la disolución prematura de los principios activos.

30 Siempre que la palabra "aproximadamente" se usa en el presente documento en el contexto de las dimensiones (p. ej., tamaños y pesos de los comprimidos, tamaños de las partículas etc.), cobertura de la superficie (p. ej., de las partículas vehículo por las partículas de los principios activos), cantidades (p. ej., cantidades relativas de constituyentes individuales en una composición o componente de una composición y dosis absolutas (incluyendo las proporciones) de principios activos), temperaturas, presiones, tiempos, valores de pH, concentraciones, se apreciará que dichas variables son aproximadas y como tal pueden variar en un $\pm 10\%$, por ejemplo $\pm 5\%$ y preferentemente $\pm 2\%$ (p. ej., $\pm 1\%$) de los números especificados en el presente documento. Siempre que la palabra "aproximadamente" se usa en el presente documento en el contexto de las propiedades farmacocinéticas (C_{max} , t_{max} , AUC), etc., se apreciará que dichas variables son aproximadas y como tal pueden variar en un $\pm 15\%$, tal como $\pm 10\%$.

- 40 Las composiciones de la invención pueden administrarse mediante medios de administración adecuados conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, un comprimido sublingual se puede colocar debajo de la lengua y los principios activos se absorben a través de las membranas mucosas circundantes.

45 Los inventores han encontrado que las composiciones de la invención, sorprendentemente, dan lugar a una biodisponibilidad significativamente mejorada para buprenorfina en comparación con las formulaciones disponibles comercialmente en la técnica anterior. Esto significa que formulaciones con dosis unitarias menores de buprenorfina se pueden administrar mediante las composiciones de la invención, de reduciendo así el "valor de la calle" de un solo comprimido cuando comprende una composición de la invención, siendo necesarios más de uno de estos comprimidos para proporcionar el mismo efecto cuando se administran ilegalmente por vía parenteral (es decir, en términos "de la calle", el mismo "chute"). Esto significa que es menos probable que se abuse de las composiciones de la invención que de las formulaciones comercialmente disponibles de la técnica anterior (véase Comer y col. Addiction, 105, 709-718 (2010)).

55 Adicionalmente, los inventores han descubierto que las composiciones de la invención que comprenden naloxona, sorprendentemente, también dan lugar a una biodisponibilidad significativamente (y simultáneamente con la buprenorfina) mejorada para naloxona en comparación con las formulaciones disponibles comercialmente en la técnica anterior.

Por tanto y sorprendentemente, las composiciones de la invención que comprenden naloxona dan lugar a grados de biodisponibilidad mejorada similares y casi paralelos para buprenorfina y naloxona, lo que significa que la proporción "óptima" entre buprenorfina y naloxona, a la que se ha llegado para reducir el potencial de abuso (véase, por ejemplo, Mendelson and Jones, Drug and Alcohol Dependence, 70, 829 (2003)), se puede mantener y. por tanto, se

pueden disminuir las dosis de ambos principios activos en un grado equivalente para conservar la misma proporción.

También se describe en el presente documento un procedimiento de tratamiento de la dependencia de y/o adicción a los opioides en un ser humano,

- 5 - procedimiento que comprende la administración sublingual a un paciente humano que sufre dependencia de y/o adicción a los opioides de
- al menos una dosis unitaria de una composición farmacéutica (p. ej., un comprimido) que comprende buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en aproximadamente una proporción de la dosis de buprenorfina:naloxona de 4:1 (calculada como bases libres),
- 10 - en el que dicha composición de dosis unitaria comprende una dosis de buprenorfina que es aproximadamente un 75% de la de un comprimido de mezcla aleatoria comprimida (RMC) que comprende buprenorfina, y
- procedimiento que alcanza, tras una dosis inicial en un programa terapéutico dado, un perfil de concentración plasmática – tiempo para buprenorfina (y/o naloxona) que es esencialmente equivalente al/los exhibidos por dichos comprimidos RMC.

15 “Comprimidos RMC” incluyen, entre otros, el producto en comprimidos comercialmente disponible Suboxone® (NDA N° 20-733, fecha de autorización 8 de octubre de 2002; buprenorfina, concentración de 2 mg (n° de producto 001; peso real aproximadamente 100 mg) y 8 mg (n° de producto 002; peso real aproximadamente 400 mg)). Los comprimidos de 8 mg (al menos) tienen una resistencia media a la rotura por compresión (procedimiento <1217> de la Farmacopea de EE.UU.) de aproximadamente 127 N. Por tanto, las resistencias de los comprimidos RMC están

20 en el intervalo de aproximadamente 80 a aproximadamente 180 N. Los comprimidos RMC se forman mediante compresión de una mezcla aleatoria, preparada mediante granulación en húmedo, de una mezcla estándar que comprende clorhidrato de buprenorfina, clorhidrato de naloxona dihidrato, lactosa monohidrato, manitol, almidón de maíz, povidona K30, ácido cítrico (anhidro granular), citrato sódico, aroma a limón natural y lima, acesulfamo potásico y estearato de magnesio.

25 Por un “perfil de concentración plasmática – tiempo para buprenorfina y/o naloxona que es esencialmente equivalente al/los exhibidos por dichos comprimidos RMC”, los inventores incluyen que, tras una dosis inicial en un programa terapéutico dado, uno o más de:

- (i) la concentración plasmática máxima (C_{max}); y/o
- (ii) el tiempo hasta la concentración plasmática máxima (t_{max}); y/o
- 30 (iii) el área total bajo la curva concentración plasmática - tiempo desde el tiempo cero al tiempo de la última concentración plasmática medida (AUC_t); y/o
- (iv) el área bajo la curva concentración plasmática - tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo de la última concentración extrapolada al infinito en base a la velocidad de eliminación constante (AUC_{inf}),

medidos por medios de seguimiento farmacocinético estándar, p. ej., como se describe en el Ejemplo 2 más adelante en el presente documento, para naloxona y/o, más preferentemente, para buprenorfina, está entre

35 aproximadamente 80% y aproximadamente 125% de los valores correspondientes obtenidos para los comprimidos RCM mencionados anteriormente.

Por tanto, tras una dosis inicial en un programa terapéutico dado, para los comprimidos que comprenden una dosis de buprenorfina que es aproximadamente un 75% de un comprimido RMC que comprende 8 mg de buprenorfina

40 puede haber

- (i) una C_{max} de entre aproximadamente 3,0 ng/ml y aproximadamente 5,6 (tal como aproximadamente 4,5) ng/ml; y/o
 - (ii) un t_{max} que es menor de aproximadamente 3 horas, preferentemente menor de aproximadamente 2 horas; y/o
 - 45 (iii) una AUC_{inf} que es menor de aproximadamente 25 ng.h/ml a aproximadamente 40 ng.h/ml, tal como aproximadamente 28 ng.h/ml a aproximadamente 36 ng.h/m, para buprenorfina; y/o
 - (a) una C_{max} de entre aproximadamente 150 pg/ml y aproximadamente 300 (tal como aproximadamente 250) pg/ml; y/o
 - (b) un t_{max} que es inferior a aproximadamente 1 hora,
- 50 para naloxona.

También se describe en el presente documento un procedimiento de tratamiento de la dependencia de y/o adicción a los opioides en un ser humano,

- procedimiento que comprende la administración sublingual a un paciente humano que sufre dependencia de y/o adicción a los opioides de
- 55 - al menos una dosis unitaria de una composición farmacéutica (p. ej., un comprimido) que comprende buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con naloxona o una sal

farmacéuticamente aceptable de la misma, en aproximadamente una proporción de la dosis de buprenorfina:naloxona de 4:1 (calculada como bases libres),

- en el que dicha composición de dosis unitaria comprende una dosis de buprenorfina que es aproximadamente un 75% de la de un comprimido de RMC como se ha definido anteriormente en el presente documento, y
- 5 - procedimiento que alcanza, tras una dosis inicial en un programa terapéutico dado, una biodisponibilidad media relativa en comparación con dichos comprimidos RMC que es:
 - (A) de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,6 para buprenorfina; y/o
 - (B) de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 2,0 para naloxona.

10 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento de tratamiento de la dependencia de y/o adicción a los opioides en un ser humano, comprendiendo el procedimiento la administración sublingual a un paciente humano que sufre dependencia de y/o adicción a los opioides de al menos una dosis unitaria de una composición farmacéutica (p. ej., un comprimido) que comprende buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en el que dicho comprimido comprende una dosis de buprenorfina o sal de la misma que es de
15 aproximadamente 6 mg o aproximadamente 1,5 mg, y la proporción de la dosis de buprenorfina:naloxona es de aproximadamente 4:1 (calculado como la base libre).

Las composiciones de la invención también pueden dar lugar a una proporción norbuprenorfina:buprenorfina menor en plasma en comparación con las formulaciones disponibles comercialmente de la técnica anterior. Una proporción norbuprenorfina:buprenorfina menor también se observa tras la administración sublingual de una solución en etanol
20 en comparación con una formulación en comprimido (véase Harris y col. Clin. Pharmacokinet., 43, 329 (2004)) a medida que la dosis se incrementa, lo que sugiere que se está tragando menos buprenorfina. Además, se encuentra menos norbuprenorfina en el plasma tras la administración parenteral en comparación con la administración sublingual (Sigmon y col. *Addiction*, 101, 420 (2005)), lo que avala la idea de que la norbuprenorfina se forma a partir de buprenorfina ingerida mediante el metabolismo de primer paso por el hígado. Por tanto, la menor proporción
25 norbuprenorfina:buprenorfina descrita en el presente documento puede ser un reflejo del hecho de que se absorbe más buprenorfina por la mucosa sublingual (y, por tanto, se ingiere menos) que con las formulaciones (p. ej., comprimido RMC) comercialmente disponibles de la técnica anterior. También puede haber beneficios de la reducción de la proporción norbuprenorfina:buprenorfina per se, tal como menor depresión respiratoria (véase Megarbane y col. Toxicology and Applied Pharmacology, 212, 256 (2006)).

30 También se describe en el presente documento un procedimiento de tratamiento de la dependencia de y/o adicción a los opioides en un ser humano, comprendiendo el procedimiento la administración sublingual de una composición farmacéutica que comprende buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una proporción de buprenorfina:naloxona de aproximadamente 4:1 (calculada como la base libre), en el que dicha composición comprende una dosis de
35 buprenorfina que es aproximadamente un 75% de la del comprimido RMC como se ha definido anteriormente en el presente documento, a un paciente humano que sufre dependencia de y/o adicción a los opioides, en el que dicha formulación alcanza, tras una dosis inicial en un programa terapéutico dado, una proporción de concentraciones plasmáticas de norbuprenorfina/buprenorfina inferior a aproximadamente 0,8 en base a la AUC₂₄.

40 Dichos procedimientos pueden comprender la administración de una composición de la invención como se ha definido en el presente documento.

Por "un programa terapéutico dado", los inventores quieren decir cualquier ciclo de tratamiento de un paciente con una composición de la invención.

45 Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se entiende que las composiciones de la invención dan lugar a dicha sorprendentemente incrementada biodisponibilidad cuando se comparan con las formulaciones comercialmente disponibles de la técnica anterior, p. ej., comprimidos RMC, tales como Suboxone, por el efecto de tiempo sobre el pH, en el que el pH se disminuye como se ha descrito anteriormente en el presente documento durante un periodo de tiempo corto (p. ej., entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 minutos) tras la administración sublingual, lo que tiene como resultado una disolución más rápida y/o mejorada de micropartículas de buprenorfina. Aunque dicha disolución podría esperarse que mejorara disminuyendo el pH, lo que es completamente inesperado es que el grado
50 de absorción por la mucosa sublingual no parece disminuir. Cabría esperar que la disminución del pH local diera lugar a la presencia de más buprenorfina en estado ionizado en el lugar de la absorción, lo que a su vez se esperaría que disminuyera el grado de absorción a través de la mucosa sublingual. El hecho de que la biodisponibilidad es mejor por dosis unitaria de buprenorfina para las composiciones de la invención que para las composiciones de la técnica anterior es, de hecho, muy importante.

55 También se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende micropartículas de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y partículas de un ácido débil o de materiales formadores de tampón débilmente ácidos, caracterizada por que la composición exhibe en un procedimiento de disolución en embudo de volumen pequeño *in vitro*, por ejemplo como se describe en el Ejemplo 5 más adelante en el presente documento:

- a) un descenso de pH de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 unidades de pH;
- b) un descenso máximo de pH en aproximadamente 1 minuto desde el inicio del procedimiento; y
- c) un retorno al pH inicial ($\pm 0,5$) en aproximadamente 3 minutos.

5 De acuerdo con un aspecto adicional más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende micropartículas de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y partículas de un ácido débil o partículas de materiales formadores de tampón débilmente ácidos, caracteriza por que la composición permite la provisión (en el lugar de la administración) de un pH entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 6,5 (p. ej., menos de aproximadamente 6,25), y el mantenimiento del pH dentro de este intervalo durante un periodo de tiempo adecuado (p. ej., aproximadamente 30 segundos, tal como aproximadamente 1 minuto) a aproximadamente 10 3 minutos (p. ej., aproximadamente 2 minutos, tal como aproximadamente 1,5 minutos), para facilitar la disolución de, en particular, las micropartículas de buprenorfina, y/o la absorción de buprenorfina a través de la mucosa sublingual después.

15 Sorprendentemente, las composiciones de la invención que comprenden naloxona dan lugar a grados de biodisponibilidad mejorada similares y casi paralelos para buprenorfina y naloxona, lo que significa que la proporción "óptima" entre buprenorfina y naloxona, a la que se ha llegado para reducir el potencial de abuso (véase, por ejemplo, Mendelson and Jones, Drug and Alcohol Dependence, 70, 829 (2003)), se puede mantener y, por tanto, se pueden disminuir las dosis de ambos principios activos en un grado equivalente para conservar la misma proporción.

20 Las composiciones de la invención son útiles en el tratamiento de la dependencia de y/o adicción a los opioides. Las composiciones de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento del dolor (incluyendo el dolor leve, moderado y grave).

De acuerdo con tres aspectos más de la invención, se proporciona una composición de la invención para su uso en:

- (i) un procedimiento de tratamiento de la dependencia y/o adicción a los opioides;
- (ii) un procedimiento de tratamiento del dolor; y
- (iii) un procedimiento de tratamiento tanto del dolor como de la dependencia y/o adicción a los opioides,

25 procedimientos que comprenden la administración de una composición de la invención a una persona que sufre las afecciones correspondientes, o que es propensa a las mismas.

30 Las composiciones de la invención también se pueden administrar en la fase de inducción (es decir, el inicio) del tratamiento con buprenorfina, administrándose la buprenorfina una vez que un individuo adicto a los opioides se ha abstenido de usar opioides durante aproximadamente 12-24 horas y está en las etapas tempranas de la abstinencia de los opioides.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento de tratamiento de la dependencia de y/o adicción a los opioides, comprendiendo el procedimiento la administración de una composición de la invención a un individuo que se ha abstenido de usar opioides durante al menos aproximadamente 12 horas y/o está en las etapas tempranas de la abstinencia de opioides.

35 Por "tratamiento" del dolor, los inventores incluyen el tratamiento terapéutico, así como el tratamiento sintomático y paliativo de la afección. No obstante, por "tratamiento" de la dependencia de y/o adicción a los opioides, los inventores incluyen también la profilaxis o el diagnóstico de la afección relevante además del tratamiento terapéutico, sintomático y paliativo de la afección. Esto es porque usando buprenorfina en el tratamiento del dolor, las composiciones de la invención pueden prevenir el desarrollo de dependencia de y/o adicción a los opioides.

40 Las composiciones de la invención permiten la producción de formas de farmacéuticas unitarias que son fáciles y baratas de fabricar y que permiten la rápida liberación y/o la rápida captación de los principios activos usados a través de la mucosa, tal como la mucosa oral, de modo que se permite el alivio rápido de los síntomas, como los descritos anteriormente en el presente documento.

45 Las composiciones de la invención también tienen la ventaja de que, si se las inyecta un adicto a los opioides, no producen los efectos eufóricos que busca el adicto y, de hecho, inducen síntomas de abstinencia de los opioides.

Las composiciones de la invención también pueden tener la ventaja de que se pueden preparar usando procedimientos de procesamiento farmacéuticos establecidos y usan materiales que están aprobados para usar en alimentos o sustancias farmacéuticas o de estado regulador similar.

50 Las composiciones de la invención también pueden tener la ventaja de que son más eficaces, menos tóxicas y de acción más prolongada, más potentes, producen menos efectos secundarios, se absorben más fácilmente, poseen una mejor aceptabilidad por el paciente, tienen un perfil farmacocinético mejor y/o tienen otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas más útiles que las composiciones farmacéuticas conocidas de la técnica anterior, sea para usar en el tratamiento de la adicción a opioides o del dolor o de otras cosas.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos con referencia a las figuras adjuntas en las que los perfiles de concentración plasmática del analito – tiempo se presentan en gráficas de escala línea para buprenorfina (Figura 1), norbuprenorfina (Figura 2) y naloxona (Figura 3) tras la administración sublingual de comprimidos que comprenden una composición de la invención (rombos) y el comparador comercialmente disponible, Suboxone® (cuadrados); la Figura 4 muestra un perfil de pH sublingual *in vivo* obtenido para una composición placebo (análoga a la preparada de acuerdo con la invención); la Figura 5 muestra los perfiles comparativos del pH *in vitro* para la composición de la invención frente a Suboxone y otros comparadores en un ensayo de disolución en embudo de volumen pequeño; las Figuras 6 y 7 muestran la liberación de buprenorfina y naloxona, respectivamente, de las composiciones a las que se hace referencia en la Figura 5; la Figura 8 muestra perfiles de pH comparativos *in vitro* para las composiciones de la invención frente a Suboxone y otros comparadores en un ensayo de disolución en embudo de volumen pequeño; y la Figura 9 muestra la liberación de buprenorfina de las composiciones a las que se hace referencia en la Figura 8.

Ejemplo 1

Comprimidos sublinguales de buprenorfina/naloxona I

Clorhidrato de naloxona dihidrato (Macfarlan Smith, Edinburgo, RU) y clorhidrato de buprenorfina (Macfarlan Smith, Edinburgo, RU) se micronizaron usando un molino de chorro de aire (Pilotmill-1/Food and Pharma Systems, Italia). El tamaño medio de las partículas en base al volumen (diámetro) de la buprenorfina fue de 3,4 µm y el de la naloxona fue de 4,6 µm.

Se mezclaron 9,15 g de clorhidrato de naloxona dihidrato micronizada junto con celulosa microcristalina (47,50 g; Avicel™ PH102 (tamaño medio de las partículas 100 µm), FMC Biopolymer, Cork, Irlanda) y croscarmelosa sódica (18,00 g; AcDiSol™, FMC Biopolymer) en un mezclador de tambor (Turbula, WAG, Suiza) durante 40 horas.

Se mezclaron 32,40 g de clorhidrato de buprenorfina micronizado junto con manitol (314,20 g; Pearlito™ 200SD, Roquette, Lestrem, Francia), ácido cítrico tamizado (15,00 g; gránulos finos de calidad 16/40, DSM, Suiza, Basilea) y citrato sódico tamizado (para evitar la aglomeración) (48,75 g) Emprove™ cryst., Merck, Darmstadt, Alemania) en un mezclador de tambor durante 40 horas.

Se machacó mentol (5,00 g; Emprove™ cryst., Merck) en mortero hasta que se formó un polvo fino. Este y también acesulfamo potásico (5,00 g; Sunett Pharma D, Nutrinova, Kelsterbach, Alemania) y sílice coloidal anhidra (5,00 g; Aerosil™ 200 Pharma Evonik Degussa, Hanau-Wolfgang, Alemania) se añadieron tamizando a la mezcla previa de buprenorfina, junto con la premezcla de naloxona y todo se mezcló en un mezclador de tambor durante 1 hora.

Después se añadió fumarato de estearilo de sodio (10,00 g; Pruv™, JRS Pharma, Polanco, España) tamizando a esta mezcla y continuó el mezclado en el mezclador de tambor durante 5 minutos.

Después, la mezcla en polvo final se comprimió formando comprimidos en una máquina para producir comprimidos (Korsch XP1) equipada con punzones redondos de 7 mm de cara plana con cortes radiales en el borde obteniendo un peso del comprimido de 102 mg y una resistencia a la rotura por compresión del comprimido de 35 N.

Ejemplo 2

Ensayo clínico

Los comprimidos del ejemplo 1 se administraron por vía sublingual en un estudio transversal de grupos cruzados abierto y de 2 periodos con una secuencia de tratamiento aleatorizado.

El estudio comprendió una visita de selección realizada 28 días antes del primer tratamiento, dos periodos de tratamiento, cada uno de 4 días de duración (día 1 a día 3) y un periodo de lavado de al menos 10 días entre periodos de tratamiento. Durante los periodos de tratamiento, los sujetos ingresaron en la unidad clínica por la mañana antes de la primera dosis (día -1) y permanecieron allí hasta la finalización de los procedimientos del día 3. Se realizó una visita de seguimiento de 5 a 10 días después de la finalización de la segunda administración del producto médico en investigación (PMI).

Los PMI eran comprimidos sublinguales preparados de acuerdo con el ejemplo 1 (6 mg de buprenorfina/1,5 mg de naloxona; en lo sucesivo “formulación de la invención”) y, como producto de referencia, Suboxone comprimidos sublinguales (8 mg de buprenorfina/2 mg de naloxona; Reckitt Benckiser Healthcare Ud, Hull, RU). El tratamiento con la formulación de la invención, o Suboxone (1 comprimido) en periodos alternos fue abierto y se administró el día 1 en cada periodo de tratamiento.

Los comprimidos de naltrexona (Nalorex®, 50 mg, Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ud; Uxbridge, RU) se administraron por vía oral (un comprimido de 50 mg), a -24 a -16 horas, -1 hora (±5 minutos) y +24 horas (±1 hora) en relación con la administración del PMI, como un bloque de naltrexona en el estudio (con el fin de aliviar los efectos secundarios de los opioides durante el estudio).

Se reclutó a dieciocho voluntarios masculinos sanos de edades comprendidos entre los 18 y los 50 años de edad. Estos recibieron ambos tratamientos y fueron evaluados. La media de edad era de 29,8 años y las edades variaban

entre los 19 y los 49 años. Todos los sujetos eran varones caucásicos. El peso medio era de 78,16 kg y variaba de 63,0 a 93,5 kg. El índice de masa corporal medio de los sujetos fue 25,05 kg/m² y varió de 20,7 a 28,9 kg/m².

5 Todos los sujetos (a excepción de uno) comunicaron un uso de alcohol actual que variaba de 1 a 20 unidades a la semana. Ninguno de los sujetos era fumador actual. Todos los sujetos notificaron el uso actual de cafeína de 1 a 5 tazas o latas al día. Ningún sujeto había sido tratado con opioides en el año anterior a la selección.

Ningún sujeto notificó ninguna medicación previa al estudio (tomada en las 2 semanas anteriores a la selección). Un sujeto notificó el uso en curso de antihistamínicos para su uso sistémico mediante comprimido o cápsula oral para tratar la rinitis alérgica estacional.

La medicación del ensayo se administró en la clínica bajo la supervisión del personal médico.

10 Todos los sujetos reclutados en el estudio y que recibieron al menos una dosis de medicación del estudio. Todos los sujetos aleatorizados que recibieron al menos un tratamiento, tenían al menos un perfil plasmático evaluable y no tenían ninguna desviación importante del protocolo que pudiera tener un efecto sustancial sobre el perfil de concentración plasmática de la buprenorfina, norbuprenorfina o naloxona, tal como:

- deglución de la medicación del estudio (se aplica a la formulación de la invención y a Suboxone)
- 15 • vómitos en las 4 horas posteriores a la administración de cualquiera de los tipos de comprimido
- tener una concentración cuantificable predosis que sea > 5% de la C_{max} de un sujeto

Todos los sujetos aleatorizados que recibieron al menos un tratamiento y tenían datos de disgregación o aceptabilidad de al menos un tratamiento.

20 Las variables farmacocinéticas (FC) se basaron en las concentraciones plasmáticas de buprenorfina, norbuprenorfina (un metabolito de la buprenorfina) y naloxona y se calcularon usando procedimientos no compartimentales estándar. El análisis FC no compartimental se realizó usando WinNonlin™ Versión profesional 5.2. Cuando los datos lo permitieron, se determinaron los parámetros siguientes:

- t_{retardo} tiempo de retardo antes del inicio de la absorción
- C_{máx} concentración plasmática máxima
- 25 • t_{máx} tiempo transcurrido hasta la concentración plasmática máxima
- AUC_{0-t} área bajo la curva concentración plasmática - tiempo desde el tiempo cero al tiempo de la última concentración plasmática cuantificable
- AUC₀₋₄₈ área bajo la curva concentración plasmática desde el tiempo cero a las 48 horas después de la dosis
- IM Índice metabólico

30 Además, la biodisponibilidad relativa (F_{rel}) de la formulación de la invención respecto a Suboxone se obtuvo en base a los datos FC ajustados según la dosis.

35 Los sujetos se clasificaron como evaluables o no evaluables con respecto a la evaluación FC por el farmacocineta después de explorar los perfiles FC de los sujetos y teniendo en cuenta las desviaciones con respecto a los indicados anteriormente. Los análisis FC basados en la población FC incluyeron solo a los sujetos con datos FC evaluables.

Los tiempos de obtención de muestras de sangre reales para buprenorfina, norbuprenorfina y naloxona se convirtieron en un tiempo desde la dosis (tiempo transcurrido). Los tiempos transcurridos fueron enumerados por el sujeto para cada tratamiento, junto con las concentraciones de buprenorfina, norbuprenorfina y naloxona individuales. Los tiempos transcurridos se usaron en el análisis FC.

40 Las concentraciones de buprenorfina, norbuprenorfina y naloxona se resumieron mediante estadística descriptiva del número de muestras que faltaban, el número de muestras menores que el límite de cuantificación inferior (<LOQ), n, la media aritmética, DE, CV(%), la media geométrica, los intervalos de confianza (IC) del 95% para la media aritmética, la mediana, el mínimo y el máximo. Todas las concentraciones de buprenorfina, norbuprenorfina y naloxona <LOQ se fijaron en cero para el fin de calcular la estadística descriptiva. Si en algún punto de tiempo 1/3 o
45 más de los sujetos tenían valores <LOQ no se calcularon los estadísticos descriptivos.

Los parámetros FC C_{max}, AUC_{0-t} y AUC₀₋₄₈ de buprenorfina, norbuprenorfina y naloxona se compararon entre los tratamientos usando un procedimiento de análisis de efectos mixtos de la varianza (ANOVA).

50 La media aritmética (+SEM) y los perfiles de concentración plasmática-tiempo del analito se presentan en gráficos a escala lineal para cada analito en las Figuras 1 (buprenorfina), 2 (norbuprenorfina) y 3 (naloxona) con ambos tratamientos incluidos en cada gráfico. En estas figuras se puede ver que tanto la buprenorfina como la norbuprenorfina tras la administración de la formulación de la invención (rombos) y Suboxone (cuadrados), las concentraciones plasmáticas de los tres analitos aumentaban hasta un máximo y después disminuían de un modo bifásico.

En relación con otros parámetros FC:

- (i) Como promedio, el tiempo de retardo fue ligeramente más corto después del tratamiento con la formulación de la invención en comparación con Suboxone en 15% para buprenorfina, 29% para norbuprenorfina y 34% para naloxona.
- (ii) El intervalo de los tiempos a los que se alcanzaron las concentraciones máximas (t_{max}) fue similar entre los tratamientos para todos los analitos. La mediana de los valores de t_{max} fue inferior o igual a 1 hora para buprenorfina y naloxona, lo que indica una rápida absorción sublingual tras la administración de la formulación de la invención y Suboxone. Para norbuprenorfina, el t_{max} fue generalmente similar al de la buprenorfina después de ambos tratamientos, lo que indica que el metabolismo de la de buprenorfina a norbuprenorfina era rápido.
- (iii) Las proporciones medias de los metabolitos superaban 0,5, lo que indica una extensa conversión metabólica de buprenorfina a norbuprenorfina, siendo la conversión del 31% inferior tras la administración de la formulación de la invención en comparación con Suboxone. Este resultado es significativo, ya que significa que se absorbe más buprenorfina por vía sublingual en el caso de la formulación de la invención;
- (iv) las dosis de buprenorfina y naloxona fueron menores en la formulación de la invención, pero la exposición sistémica media, en términos de C_{max} y AUC, de buprenorfina y naloxona fue superior cuando se comparó a la de Suboxone, y, como se ha indicado anteriormente, los valores fueron menores para norbuprenorfina; y
- (v) Las biodisponibilidades relativas medias de la formulación de la invención, respecto a Suboxone fueron 1,659 y 2,056 para buprenorfina y naloxona respectivamente, lo que indica que la exposición sistémica normalizada por la dosis era más alta tras la administración de la formulación de la invención. Para norbuprenorfina la exposición sistémica normalizada por la dosis pareció similar entre tratamientos con una biodisponibilidad relativa media de 1,084. El resultado de la buprenorfina es sorprendente. La biodisponibilidad relativa notificada de una solución en etanol administrada por vía sublingual que comprende buprenorfina (estando las condiciones optimizadas teóricamente para su absorción rápida por la mucosa sublingual) comparada con Suboxone se notificó que era 1,5 (véase Compton y col. Drug and Alcohol Dependence, 82, 25 (2006)). El hecho de que el número relativo notificado en este estudio para un comprimido sublingual sólido fuera incluso mayor que el indicado para una solución es importante.

El tiempo de disgregación de los comprimidos lo evaluó una enfermera o un médico mediante inspecciones bucales y también fue comunicado por los sujetos, a los que se les proporcionaron instrucciones detalladas de los procedimientos de administración antes de la dosis el día 1 en ambos periodos de tratamiento, incluidos los procedimientos para las evaluaciones de la disgregación realizadas por el observador y el sujeto. Los sujetos debían informar sobre cualquier ingesta prematura.

El espacio sublingual y los comprimidos se examinaron para determinar el tiempo hasta la disgregación. Los residuos de los comprimidos se caracterizaron como "intactos", "fragmentos", "residuo de tipo pasta" o "disueltos". Las inspecciones se llevaron a cabo cada 2 minutos y los hallazgos se registraron hasta que el comprimido se disgregó completamente. Además, se instruyó al sujeto para que indicara cuándo pensaba que el PMI se había disuelto levantando su mano o que indicara si se había tragado el comprimido antes de su disolución. Se registró el tiempo de disolución o de deglución.

La mediana del tiempo hasta los comprimidos no intactos fue de 2 minutos para la formulación de la invención y fue de 8 minutos para Suboxone.

Resumen y Conclusiones

Las proporciones de los parámetros indicados anteriormente sugieren que la formulación de la invención tuvieron como resultado concentraciones plasmáticas de buprenorfina y naloxona ligeramente mayores y concentraciones plasmáticas de norbuprenorfina ligeramente inferiores que las del comparador. El resultado anterior es a pesar de que la dosis inicial es menor, lo que indica que puede ser posible reducir la dosis todavía más. Los comprimidos que comprenden formulaciones de la invención también se disgregaron más rápidamente que el comparador.

Ejemplo 3

Comprimidos sublinguales de buprenorfina/naloxona II

Se mezclaron 3,97 g de clorhidrato de naloxona dihidrato micronizado junto con celulosa microcristalina (20,00 g; Avicel™ PH102 (tamaño medio de las partículas 100 μm), FMC Biopolymer) y croscarmelosa sódica (7,20 g; AcDiSol™, FMC Biopolymer) en un mezclador de tambor (Turbula, WAG, Suiza) durante 40 horas.

Se mezclaron 14,04 g de clorhidrato de buprenorfina micronizado junto con manitol(130,30 g; Pearlitol™ 200SD, Roquette, Lestrem, Francia), ácido cítrico tamizado (6,00 g; gránulos finos de calidad 16/40, DSM, Suiza, Basilea) y citrato sódico tamizado (para evitar la aglomeración) (19,50 g) Emprove™ cryst., Merck, Darmstadt, Alemania) y se mezclaron en un mezclador de tambor durante 42 horas.

Se machacó mentol (2,00 g; Emprove™ cryst., Merck KGaA, Darmstadt, Alemania) en mortero hasta que se formó un polvo fino y se mezcló con dióxido de silicio coloidal (0,20 g; Aerosil™ 200 Pharma), (1:1 proporción en volumen).

A la premezcla de buprenorfina se añadió sucralosa (6,00 g, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania). La premezcla de naloxona y el resto del dióxido de silicio coloidal (2,80 g) se añadieron mediante co-tamizado a la premezcla de buprenorfina. La mezcla de mentol-dióxido de silicio se añadió mediante tamizado a la premezcla de buprenorfina y todos los ingredientes se mezclaron durante 1 hora.

- 5 Después se añadió fumarato de estearilo de sodio (8,00 g; Pruv™, JRS Pharma, Polanco, España) tamizando a esta mezcla y continuó el mezclado en el mezclador de tambor durante 10 minutos.

Después, la mezcla en polvo final se comprimió formando comprimidos en una máquina para producir comprimidos (Korsch EKO) equipada con punzones redondos de 7 mm de cara plana con cortes radiales en el borde obteniendo un peso del comprimido de 110 mg y una resistencia a la rotura por compresión del comprimido de 30-35 N.

10 Ejemplo 4

Experimento *in vivo*

Los comprimidos de placebo preparados de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 anterior (excluyendo buprenorfina, pero incluyendo naloxona) se administraron primero por vía sublingual.

- 15 Se midió el pH de la saliva sublingual *in vivo* usando un medidor de pH Schott CG 842P unido a un electrodo Schott Flatrode™ (pH 0-14, 0-60°C). El Flatrode™ tiene una membrana superplana para las mediciones de superficie y un eje de plástico sólido con un diafragma anular, lo que garantiza una rápida respuesta mediante el contacto potenciado entre la muestra y la referencia. El diámetro de la superficie plana del electrodo es de 6,0 mm, dando una superficie de medida de 0,28 cm².

- 20 El Flatrode se colocó (con un ángulo en la boca abierta de 45°) suavemente detrás de los dientes inferiores, justo al lado del comprimido en la boca. Se aplicó una presión muy suave con el fin de medir el pH en la saliva en lugar del pH en sangre venosa (normalmente pH 7,4).

El pH se midió a intervalos de tiempo de 0, 30, 60 y 90 segundos (en 5 segundos hasta que se observó un valor estable). Se tomaron precauciones para evitar la retirada accidental de polvo disuelto por el electrodo. La boca se cerró entre mediciones sin deglución activa.

- 25 Se realizaron ciclos por triplicado para garantizar un perfil de pH fiable. Entre ciclos, la boca se lavó exhaustivamente con agua y el pH se midió antes de la administración para obtener un nuevo valor de cero.

- 30 Los resultados indicaron que la disminución del pH fue máxima a aproximadamente 35-40 segundos. En la Figura 4 se puede ver que el cuerpo compensa rápidamente el pH modificado y también sobrecompensa ligeramente y que la ventana de oportunidad (es decir, el intervalo de tiempo con una disminución del pH de 0,5 unidades (al menos) comparado con el pH en reposo) para el incremento de la solubilidad de buprenorfina es solo aproximadamente de 80 segundos, a partir de 10 segundos (n= 4).

Ejemplo 5

Experimento comparativo I de disolución en embudo de volumen pequeño *in vitro*

- 35 Además de los comprimidos sublinguales descritos en el Ejemplo 3 anterior, se prepararon otros dos lotes idénticos de los comprimidos sublinguales usando la misma metodología, excepto que, en un caso, el clorhidrato de buprenorfina no se micronizó y, en el otro, no se incluyeron ácido cítrico ni citrato sódico (en su lugar, se incluyeron 12,75 mg por comprimido de manitol).

- 40 Los comprimidos que forman los tres lotes de comprimidos mencionados anteriormente, así como comprimidos Suboxone (buprenorfina 8 mg/naloxona 2 mg; Reckitt Benckiser Healthcare Ltd, Hull, RU) se colocaron encima de un filtro de sílice de diámetro 120 mm Porosity 1 en un embudo de vidrio de 55 mm (diámetro interno superior).

- 45 Se dejó gotear tampón de fosfato potásico con un pH 6,8 (USP/NF), que imita a la saliva por un tubo de plástico blando de PVC con un diámetro interno de 3 mm sobre los comprimidos a una velocidad, fijada con una bomba peristáltica (Flocon 1003), de 2 ml por minuto. La distancia entre el fin del tubo de plástico y el filtro de sílice en el embudo se fijó a aproximadamente 7,5 cm, para, junto con la tasa de goteo, corresponder a una fuerza similar a la presión del lateral inferior de la lengua. Las pequeñas cantidades de agua implicadas intentan imitar las bajas cantidades de agua disponibles *in vivo* en la lengua humana.

El pH se midió a lo largo del tiempo usando un electrodo Mettler Toledo InLab Expert Pro (pH 0-14; 0-100°C) unido a un medidor del pH estándar Mettler Toledo 340 colocado en la salida del embudo de cristal.

- 50 Para medir la liberación de los ingredientes farmacéuticos activos a lo largo del tiempo desde los comprimidos, un vaso de precipitados de vidrio equipado con un agitador magnético que contenía 490 ml de tampón de fosfato potásico de pH 6,8 (USP/NF) recolectó las gotas desde el embudo.

Se extrajeron muestras de 800 µl del vaso de precipitados usando una micropipeta calibrada a intervalos de 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 10,0, 15,0 y 20,0 minutos. Estas muestras se vaciaron en viales de 1 ml que ya contenían 200 µl de ácido fosfórico diluido. No se añadió tampón adicional al vaso de precipitados de recolección para compensar. Comenzó con un volumen de 490 ml y finalizó con un volumen de 520 ml (la diferencia ente 40 ml añadidos al vaso de precipitados durante 20 minutos y 10,4 ml extraídos en total (13 x 0,8 ml) fue de 29,6 ml (es decir, aproximadamente 30 ml)). Se decidió comenzar a 490 ml en lugar de 485 ml para estar más cerca de 500 ml durante un periodo lo más largo posible. Los volúmenes individuales exactos fueron calculados para cada muestra.

Tres comprimidos de cada uno de los cuatro lotes de comprimidos en el ensayo se analizaron como las muestras de ensayo de liberación. Las cantidades de buprenorfina y naloxona se midieron usando HPLC Agilent 1000; detector de matriz de diodos, bomba de gradiente, inyector automático de muestras, horno de columna), con un procedimiento de gradiente con detección UV a 210 nm.

El pH se representó frente al tiempo para los siguientes cuatro lotes de comprimidos y los resultados se muestran en la Figura 5 (comprimidos preparados de acuerdo con el Ejemplo 3 (cuadrados); equivalentes de buprenorfina no micronizada (cruces); equivalentes sin ácido cítrico/citrato sódico (rombos) y Suboxone (triángulos)). La línea discontinua en la Figura 5 es el perfil superpuesto *in vivo* de la Figura 4.

Los perfiles de liberación de fármaco durante los primeros 5 minutos para buprenorfina y naloxona se presentan en las Figuras 6, y 7, respectivamente. Aunque Suboxone tiene una carga de fármaco un 23% superior a la de los demás comprimidos, produce una liberación de buprenorfina tras 20 minutos a través del embudo de sólo un 75% de la de los comprimidos de acuerdo con la invención. La diferencia es más notable durante los primeros 5 minutos.

Ejemplo 6

Comprimidos sublinguales de buprenorfina/naloxona III

Se mezclaron 336,0 g de clorhidrato de naloxona dihidrato micronizado junto con celulosa microcristalina (2.000,0 g; Avicel™ PH102 (tamaño medio de las partículas 100 µm), FMC Biopolymer, Wallington, Little Island, Co. Cork, Irlanda) y croscarmelosa sódica (720,0 g; AcDiSol™, FMC Biopolymer Wallington, Little Island, Co. Cork, Irlanda) en un mezclador de doble cono de 12 l (Sewin, Zickert systems, Kungsbacka, Suecia) durante 3 horas.

Se desaglomeraron conjuntamente ácido cítrico (600,0 g; fino granular de calidad 16/40, DSM, Suiza, Basilea), citrato sódico (1950,0 g Emprove™ cryst., Merck, Darmstadt, Alemania) y dióxido de silicio coloidal (480,0 g Aerosil™ 200 Pharma, Evonik Degussa GmbH, Rheinfelden, Alemania) con un aparato Quadro comill (Quadro Engineering, Ontario, Canadá) y se premezclaron con dos tercios de una cantidad premedida de manitol (8737,3 g; Pearlit™ 200SD, Roquette, Lestrem, Francia) en un mezclador de cono doble de 60 l (Sewin, Zickert systems, Kungsbacka, Suecia) durante 5 minutos.

Se añadieron a la premezcla 1.188,0 g de clorhidrato de buprenorfina micronizado y el otro tercio de manitol (4.368,7 g) se añadió encima del clorhidrato de buprenorfina y todos los ingredientes se mezclaron durante 3 horas. Se molió mentol (200,0 g; Emprove™ cryst., Merck KGaA, Darmstadt, Alemania) con Quadro comill. Se procesaron dióxido de silicio coloidal (20,0 g) y el mentol molido (proporción en volumen 1:1) con Quadro comill con el fin de desaglomerar el dióxido de silicio (coloidal).

Se añadieron a la premezcla de buprenorfina sucralosa (600,0 g, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania), la premezcla de naloxona y la mezcla de dióxido de silicio- mentol y todos los ingredientes se mezclaron durante 1 hora.

Se desaglomeró fumarato de estearilo de sodio (800,0 g; Pruv™, JRS Pharma, Polanco, España) con Quadro comill y se añadió a un mezclador de doble cono y se mezclaron durante 10 minutos.

Después, la mezcla en polvo final se comprimió formando comprimidos en una máquina para producir comprimidos (Korsch XL 100, Korsch AG, Berlín, Alemania) equipada con punzones redondos de 7 mm de cara plana con cortes radiales en el borde obteniendo un peso del comprimido de 110 mg y una resistencia a la rotura por compresión del comprimido de 30-35 N.

Ejemplo 7

Comprimidos sublinguales de buprenorfina/naloxona IV

Se prepararon 200.000 comprimidos de 100 mg de buprenorfina/naloxona (proporción de la dosis de 4:1) que comprendían una dosis de 1,4 mg de buprenorfina (calculada como la base libre) usando básicamente el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 6.

Ejemplo 8**Comprimidos sublinguales de buprenorfina/naloxona V**

5 Se prepararon 200.000 comprimidos de 110 mg de buprenorfina/naloxona (proporción de la dosis de 4:1) que comprendían una dosis de 5,7 mg de buprenorfina (calculada como la base libre) usando básicamente el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 6.

Ejemplo 9**Experimento comparativo II de disolución en embudo de volumen pequeño *in vitro***

Usando el procedimiento de disolución en embudo de volumen pequeño *in vitro* descrito en el Ejemplo 5, se obtuvieron los perfiles del pH (medición del pH a lo largo del tiempo) para:

- 10 (a) comprimidos sublinguales de buprenorfina/naloxona preparados como se describe en el Ejemplo 8;
 (b) comprimidos sublinguales de buprenorfina/naloxona preparados como se describe esencialmente en el Ejemplo 8, excepto que el ácido cítrico y el citrato sódico se incluyeron durante la etapa de mezclado en la que los dos PAF se mezclan entre sí;
 15 (c) comprimidos sublinguales de buprenorfina/naloxona preparados esencialmente como se describe en el Ejemplo 8, pero sin ácido cítrico (es decir, solo citrato sódico);
 (d) comprimidos sublinguales de buprenorfina/naloxona preparados esencialmente como se describe en el Ejemplo 8, pero sin citrato sódico (es decir, solo ácido cítrico);
 (e) comprimidos sublinguales de buprenorfina/naloxona preparados esencialmente como se describe en el Ejemplo 8, excepto que se usó ácido tartárico (Sigma-Aldrich) en lugar de ácido cítrico y citrato sódico; y
 20 (f) película de Suboxone® (8 mg de buprenorfina/2 mg de naloxona; Reckitt Benckiser Healthcare Ltd, Hull, RU).

En el caso de los comprimidos (c) y (d), se usó una cantidad equivalente de manitol en lugar del ácido cítrico y el citrato sódico, respectivamente, que se excluyó. En el caso de los comprimidos (e), se usaron 2 mg (por comprimido) de ácido tartárico y 10,75 mg adicionales (por comprimido) de manitol.

25 Los resultados se muestran en la Figura 8 (comprimidos (a) - rombos; comprimidos (b) – triángulos negros; comprimidos (c) – triángulos blancos; comprimidos (d) - cuadrados negros; comprimidos (e) - cuadrados blancos y películas de Suboxone (f) - círculos). En la Figura 8 también están superpuestos:

- (i) el perfil *in vivo* de la Figura 4 (línea discontinua); y
 30 (ii) el perfil de pH *in vitro* previamente obtenido para los comprimidos de Suboxone® (línea continua; inicialmente presentada en la Figura 5).

Los perfiles de liberación/disolución del fármaco en los primeros 5 minutos para buprenorfina se presentan en la Figura 9. Claramente se puede ver en las Figuras 8 y 9 en conjunto que la disolución del fármaco se correlaciona fuertemente con cuánto disminuye el pH durante el primer 1 minuto a los 2 minutos después del inicio del experimento (correspondiente a la administración sublingual *in vivo*). También se puede ver que el mayor descenso del pH y la velocidad de disolución más alta se obtuvieron cuando se usó solo ácido cítrico.

35

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido adecuado para administración sublingual que comprende:
 - (a) micropartículas de una cantidad farmacológicamente eficaz de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en contacto con partículas que comprenden ácido cítrico;
 - 5 (b) una cantidad farmacológicamente eficaz de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
 - (c) un disgregante seleccionado del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada o mezclas de los mismos.
- 10 2. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 1, en el que las micropartículas de buprenorfina tienen un diámetro medio en base al peso inferior a aproximadamente 15 µm.
3. Un comprimido como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes el cual se presenta como una mezcla interactiva que comprende micropartículas de buprenorfina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, presentada sobre las superficies de partículas vehículo.
- 15 4. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 3, en el que las partículas vehículo tienen un tamaño que está entre aproximadamente 100 y aproximadamente 800 µm.
5. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en el que las partículas vehículo son hidrosolubles.
6. Un comprimido como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que las partículas vehículo comprenden manitol.
- 20 7. Un comprimido como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que las partículas de ácido cítrico se presentan y actúan como partículas vehículo.
8. Un comprimido como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el comprimido comprende partículas que comprenden naloxona o una sal de la misma y un disgregante.
- 25 9. Un procedimiento de preparación de un comprimido como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la mezcla tiene lugar entre las micropartículas de buprenorfina, o una sal de la misma, y las partículas de ácido cítrico, poniéndolas en contacto entre sí.
10. Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 9, en el que la mezcla comprende mezcla simple o granulación.
- 30 11. Un procedimiento de preparación de un comprimido como se define en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, el cual comprende mezclar en seco las partículas vehículo con buprenorfina o una sal de la misma.
12. Un procedimiento de preparación de un comprimido como se define en la reivindicación 8, el cual comprende un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 11, seguido por la mezcla con partículas que comprenden naloxona o una sal de la misma y un disgregante.
- 35 13. Un comprimido como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en un procedimiento de tratamiento de la dependencia de, y/o adicción a, los opioides.
14. Un comprimido como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en un procedimiento de tratamiento del dolor.

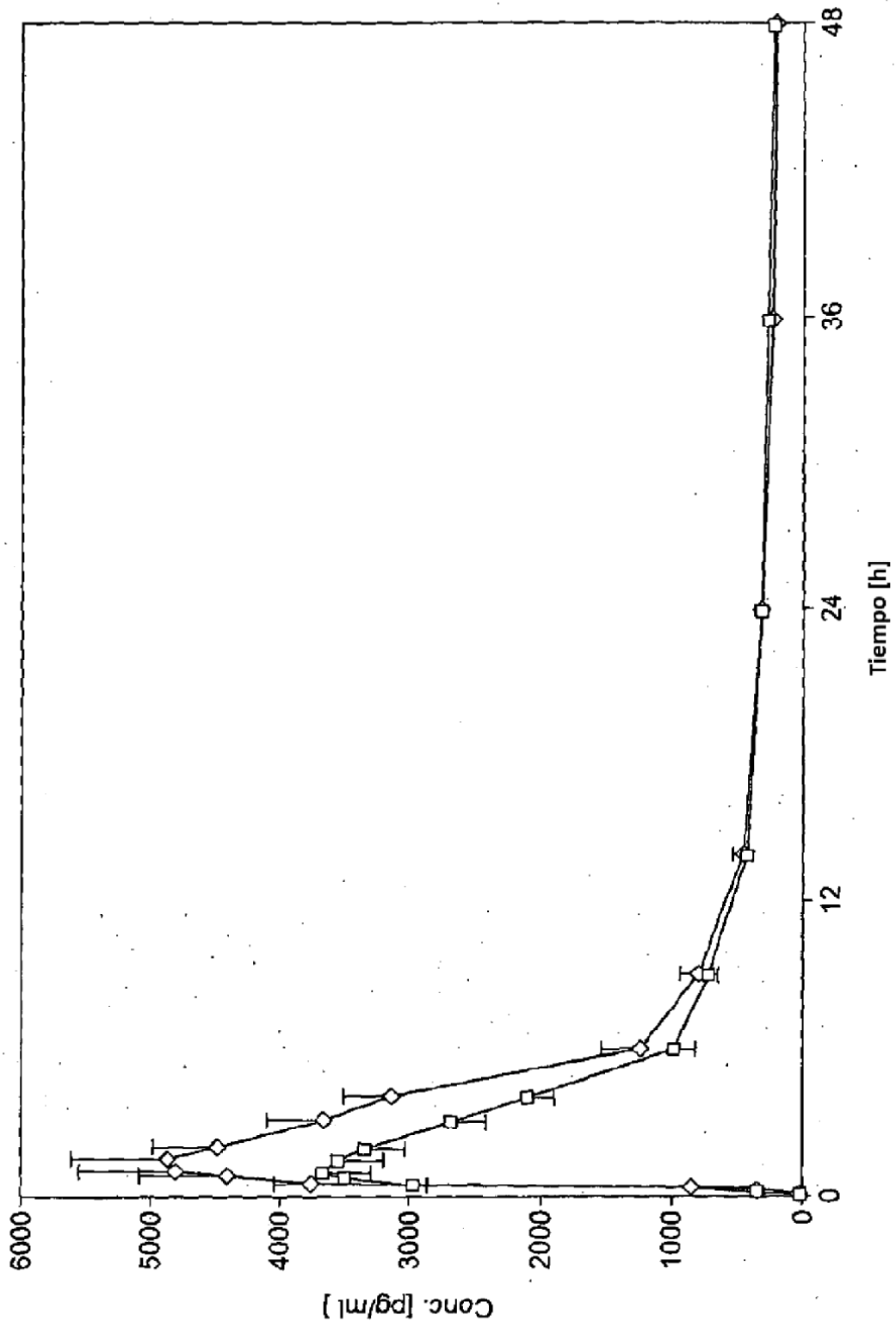


FIG. 1

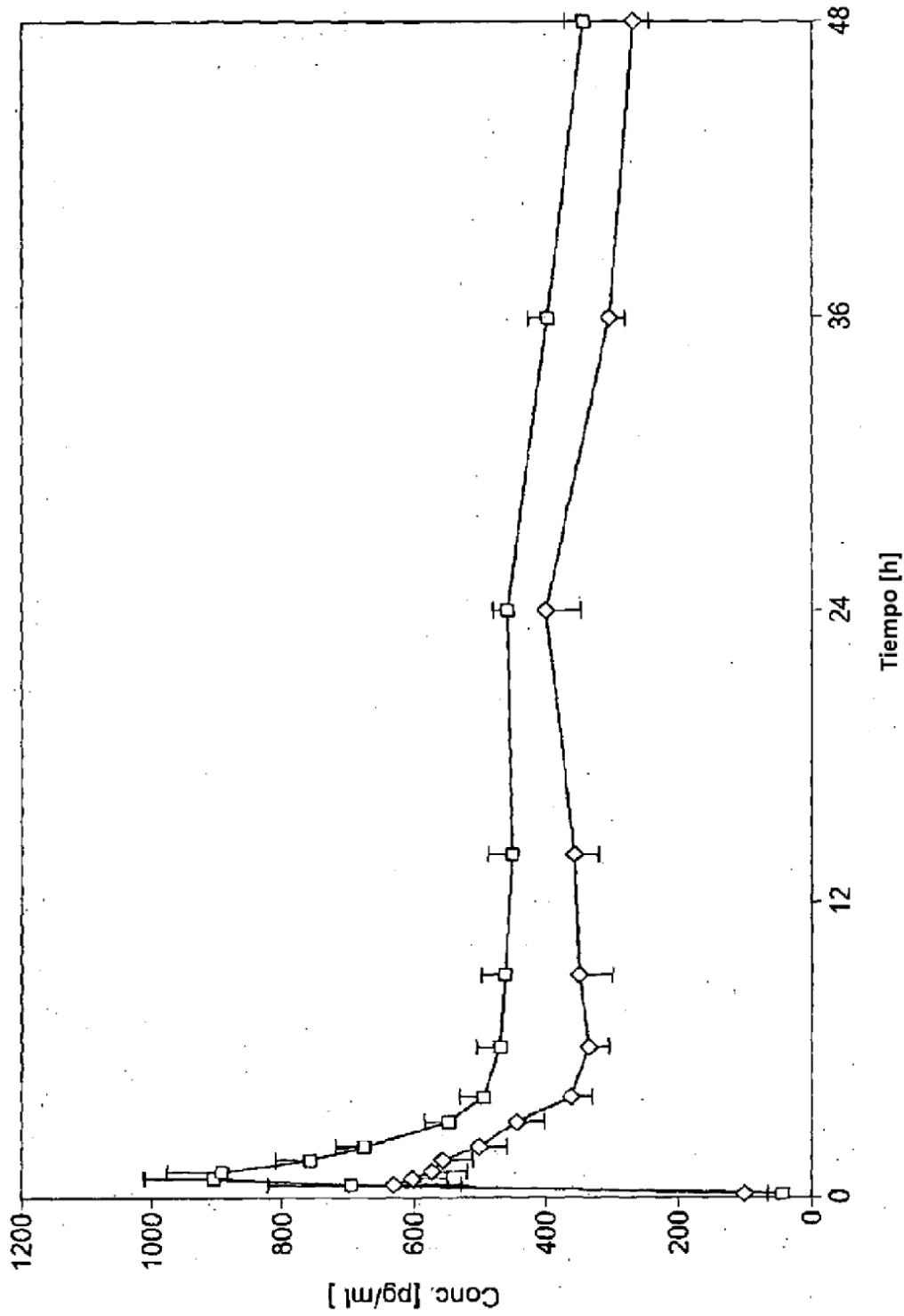


FIG. 2

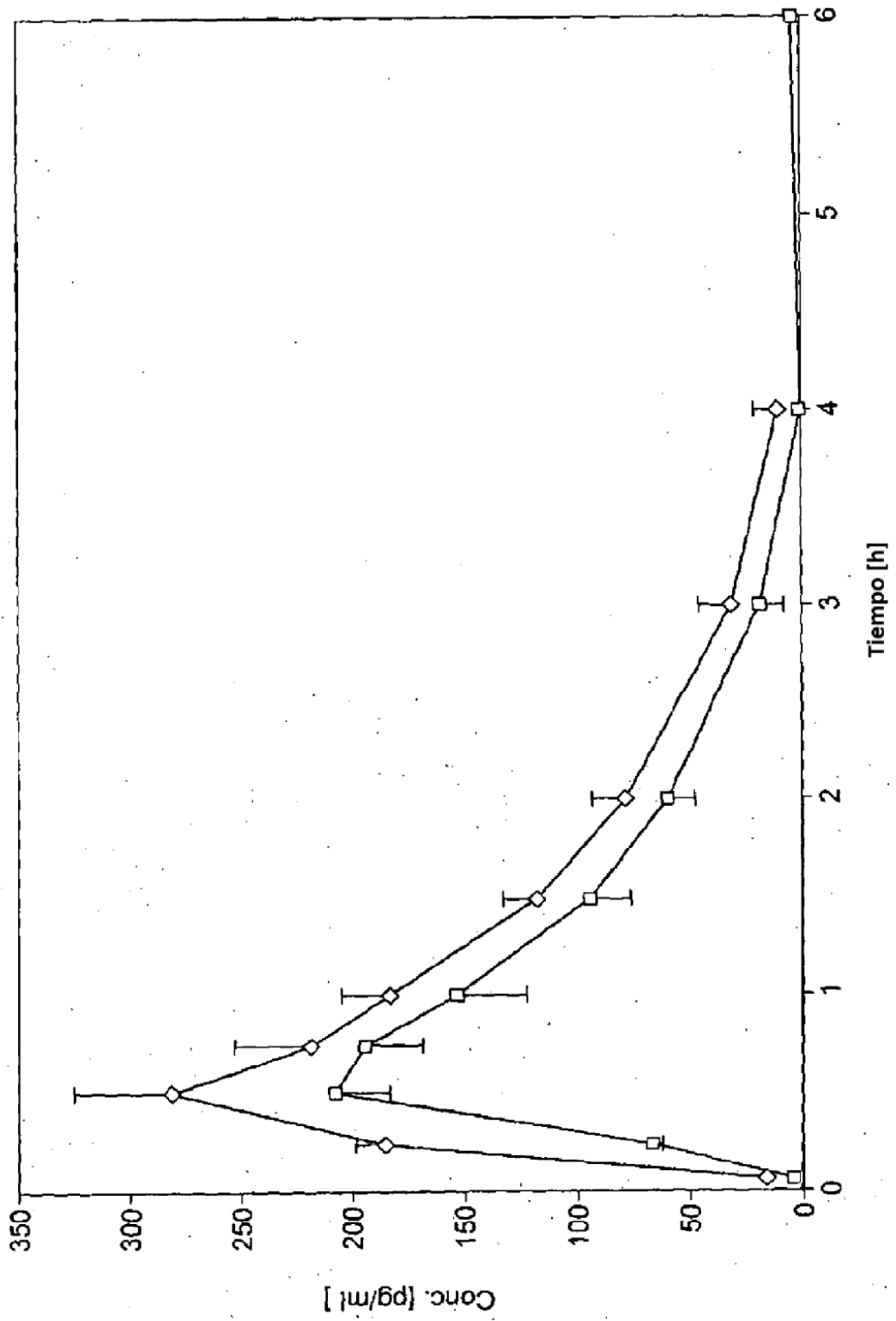


FIG. 3

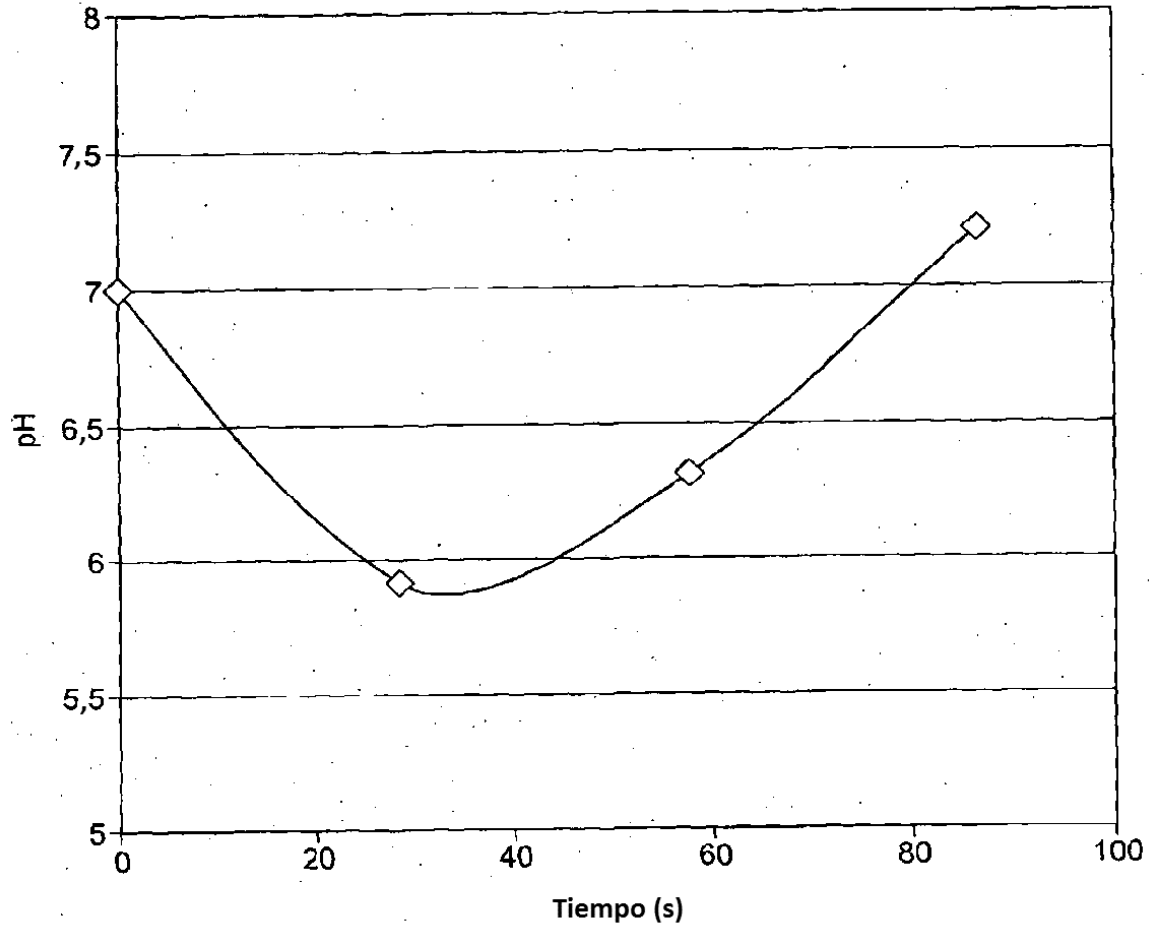


FIG. 4

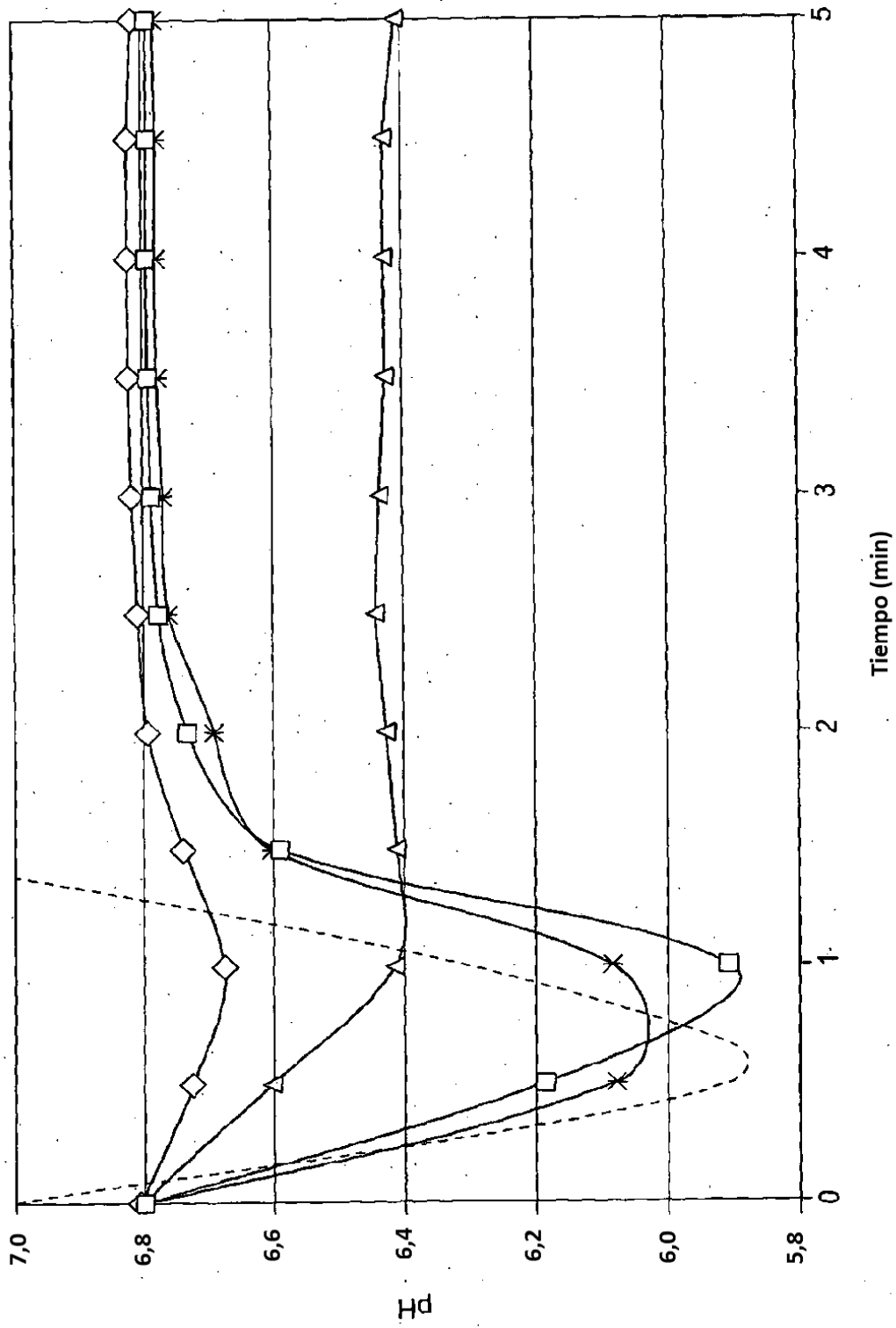


FIG. 5

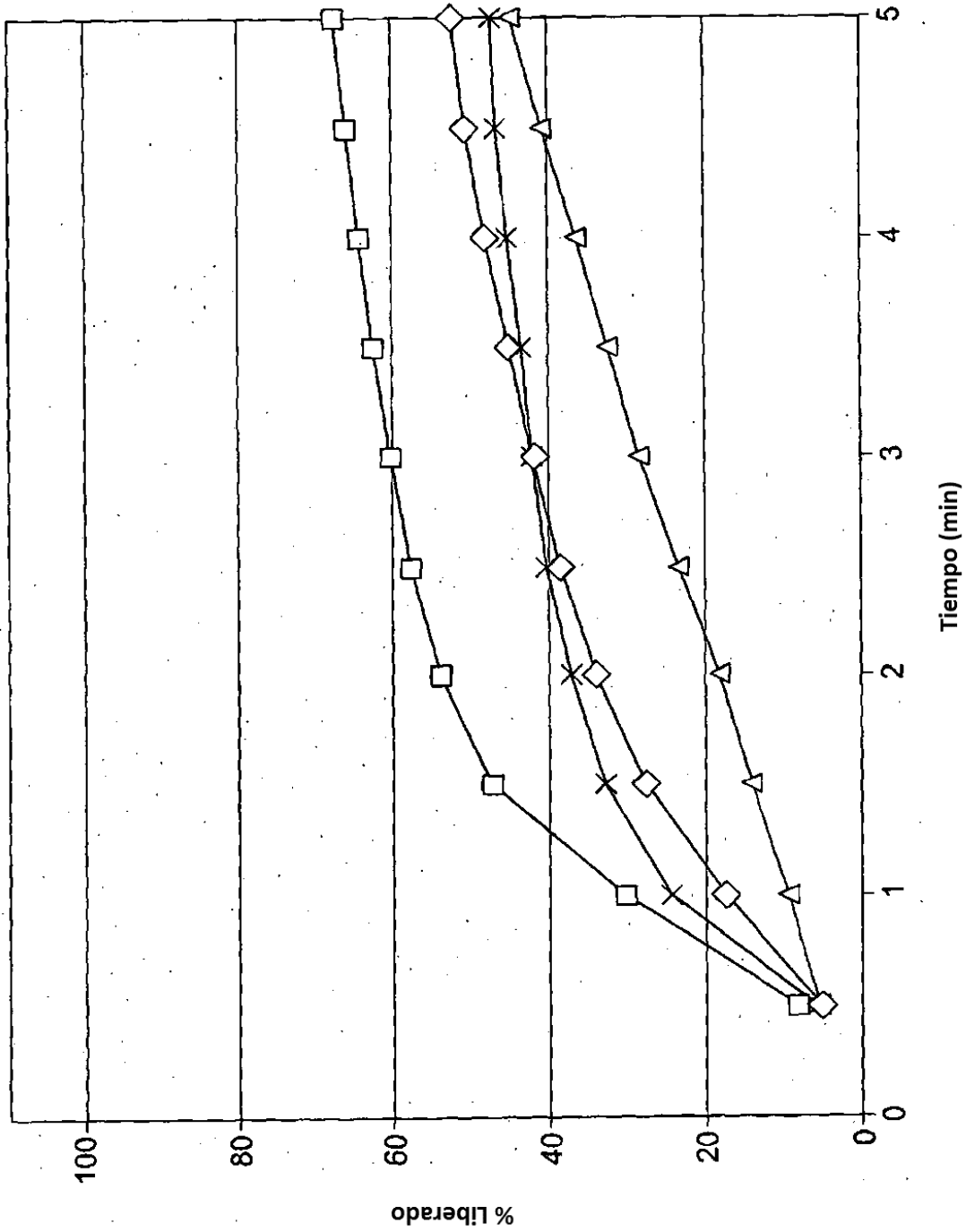


FIG. 6

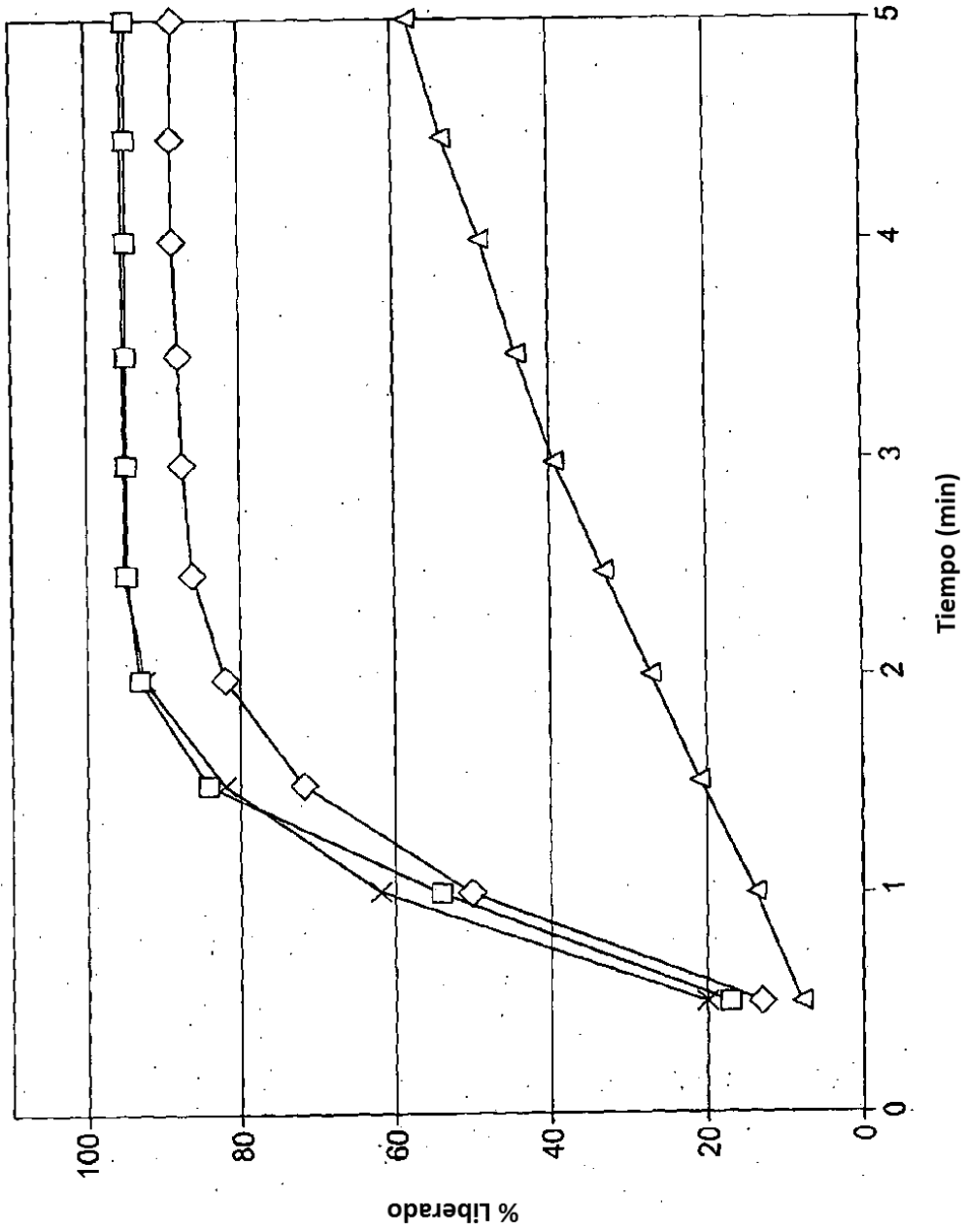


FIG. 7

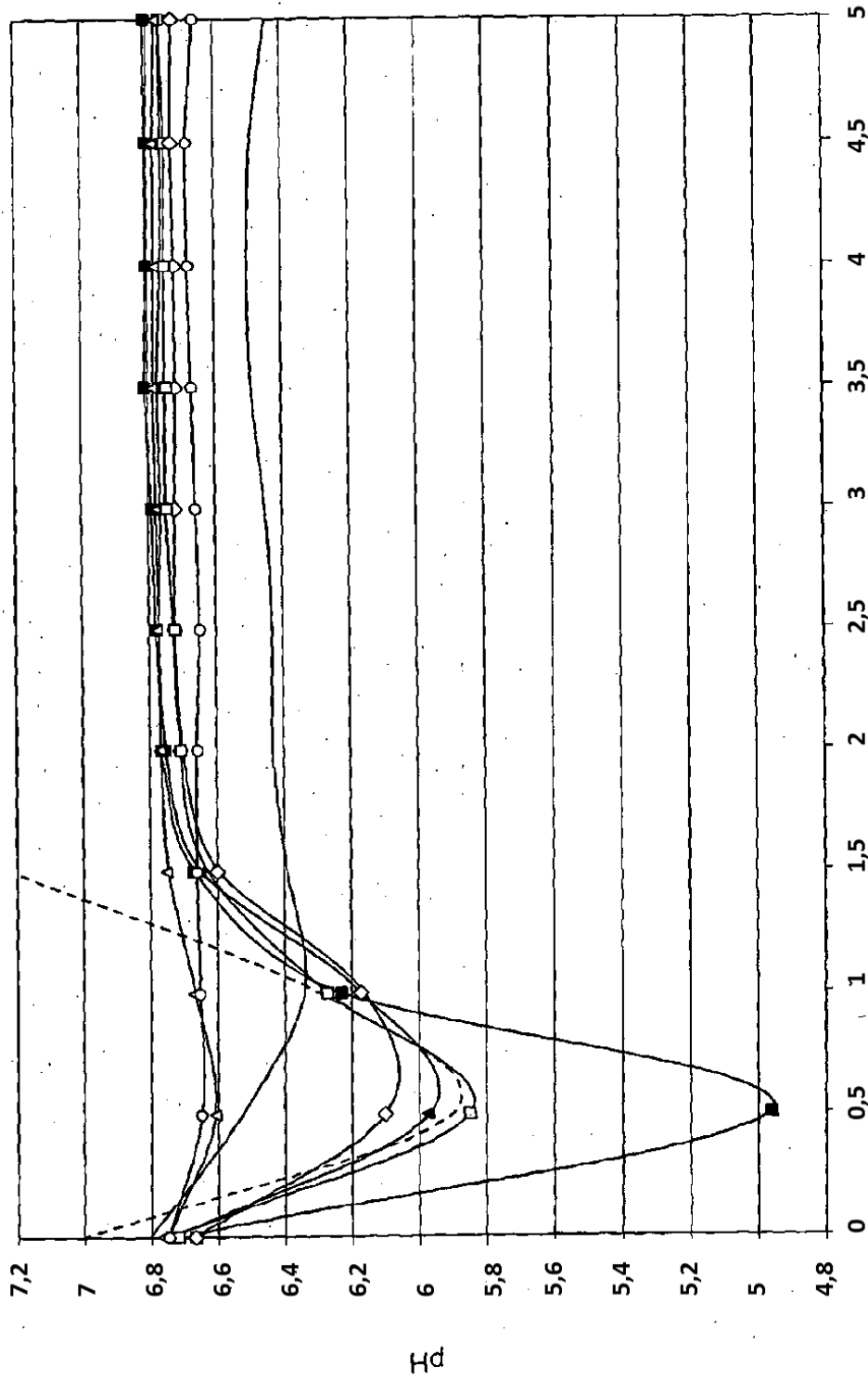
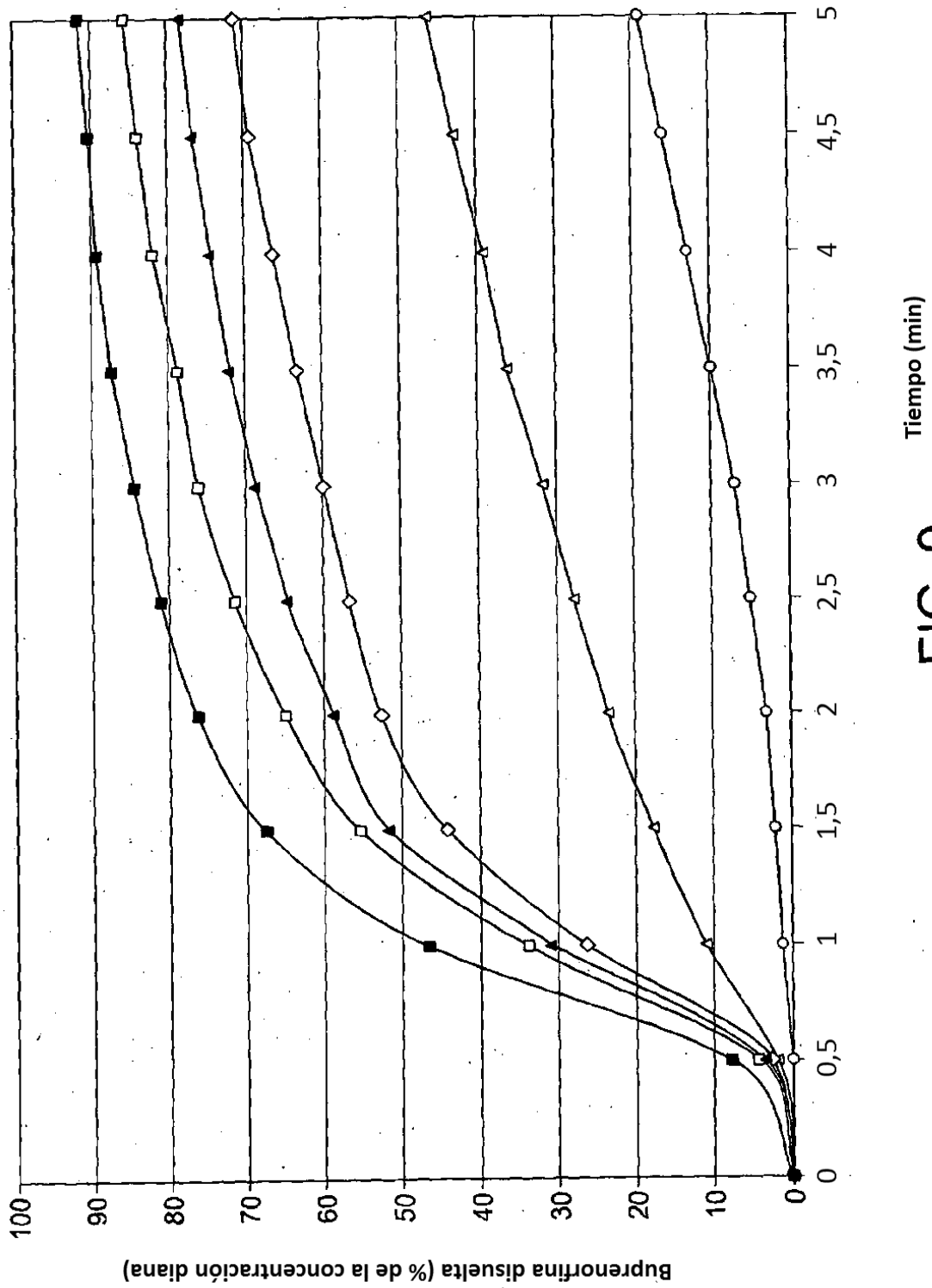


FIG. 8 Tiempo (min)



Tiempo (min)

FIG. 9