

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 157**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2008 E 08829074 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2197429**

54 Título: **Composiciones en forma de partículas para la administración de fármacos poco solubles**

30 Prioridad:

**03.09.2007 US 969672 P**

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

**30.05.2016**

73 Titular/es:

**NANOTHERAPEUTICS, INC. (100.0%)  
13859 PROGRESS BLVD. SUITE 300  
ALACHUA, FL 32615, US**

72 Inventor/es:

**TALTON, JAMES D.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 572 157 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Composiciones en forma de partículas para la administración de fármacos poco solubles

**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere generalmente a composiciones que comprenden partículas de buprenorfina o buprenorfina HCl encapsuladas con PEG, y a las composiciones farmacéuticas que comprenden dichas composiciones encapsuladas. Las composiciones de partículas encapsuladas descritas en este documento permiten que la buprenorfina o buprenorfina HCl sean administradas con buena biodisponibilidad por rutas que no son invasivas para los pacientes, tales como por administración oral.

**Antecedentes de la invención**

- 10 La administración oral de fármacos es generalmente preferida por razones de la comodidad del paciente y el cumplimiento. Sin embargo, muchos fármacos, incluyendo muchos opioides, son poco solubles a pH neutro y son por lo tanto mal o variablemente absorbidos cuando se administran por vía oral. En consecuencia, muchos de estos fármacos son administrados a través de rutas más invasivas, tales como por las vías sublingual, bucal, subcutánea o intravenosa.
- 15 Varios enfoques para la mejora de la administración oral de fármacos poco solubles han demostrado cierta promesa. Por ejemplo, se han administrado fármacos poco solubles como dispersiones en grandes cantidades de ácidos grasos y han sido molidos en húmedo para producir nanopartículas. Leuner & Dressman Eur. J. Pharmaceutics & Biopharmaceutics 50, (2000), 47-60 describen enfoques para la mejora de la solubilidad de compuestos poco solubles en agua para la administración oral usando dispersiones sólidas. Tales enfoques incluyen el uso de
- 20 polímeros solubles en agua tales como PEG, PVP y/o PVA, derivados de celulosa, poliacrilatos y polimetacrilatos. Sin embargo, cada uno de estos enfoques adolece de ciertos inconvenientes, tales como, por ejemplo, insuficiente estabilidad, dificultad de fabricación, interacciones adversas con el fármaco que se va a administrar, o el uso de cantidades tóxicas de adyuvantes o inhibidores. Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad de composiciones y métodos para la administración no invasiva de fármacos poco solubles.

**Compendio de la invención**

- 25 La invención proporciona una composición que comprende partículas que tienen un diámetro promedio de menos de 2 mm, en donde las partículas comprenden buprenorfina o buprenorfina HCl presentes en una cantidad que va desde aproximadamente 0,2% a aproximadamente 4% en masa de las partículas, y polietilenglicol (PEG), en donde la buprenorfina o buprenorfina HCl está encapsulada por PEG. En algunas formas de realización, la composición comprende además un tensioactivo tal como, por ejemplo, un tensioactivo de polisorbato.
- 30

- En otras formas de realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden tales composiciones encapsuladas. Tales composiciones farmacéuticas pueden, en algunas formas de realización comprender además al menos un excipiente. En otras formas de realización, tales composiciones farmacéuticas pueden además comprender un segundo compuesto tal como, por ejemplo, un segundo fármaco, que incluye, por
- 35 ejemplo, un antagonista de los receptores opioides, un fármaco antiinflamatorio, o un analgésico. Por ejemplo, en algunas formas de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una composición que comprende la composición de buprenorfina encapsulada por PEG descrita anteriormente. En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica además comprende naloxona.

- 40 Se describe en este documento un primer método para hacer una composición que comprende partículas de un fármaco poco soluble encapsulado por un estabilizador, el método comprende:

mezclar un fármaco poco soluble junto con un estabilizador para formar una mezcla;

procesar dicha mezcla para formar partículas gruesas que tienen un diámetro promedio que va desde aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 5 mm; y

- 45 procesar dichas partículas gruesas para formar partículas finas con un diámetro promedio que va desde aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 3 mm.

También se describe en este documento un segundo método para hacer una composición que comprende partículas de un fármaco poco soluble encapsulado con un estabilizador, el método comprende:

mezclar un fármaco poco soluble junto con un estabilizador para formar una mezcla;

calentar dicha mezcla a una temperatura suficiente para la extrusión de la mezcla;

- 50 extruir dicha mezcla para formar partículas gruesas que tienen un diámetro promedio que va desde aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 5 mm;

enfriar dichas partículas gruesas; y

procesar dichas partículas gruesas para formar partículas finas con un diámetro promedio que va desde aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 3 mm.

5 También se describe en este documento un método para hacer una composición farmacéutica, que comprende el primer o segundo método descrito anteriormente y que comprende además:

formular las partículas finas.

También se describe en este documento un método para hacer una composición farmacéutica, que comprende el primer o segundo método descrito anteriormente y que comprende además:

mezclar las partículas finas con al menos un excipiente para formar una segunda mezcla; y

10 formular la segunda mezcla.

En todavía otra forma de realización, la invención proporciona la composición de la invención para usar en el tratamiento del dolor. En otras formas de realización, la invención proporciona la composición de la invención para usar en el tratamiento de la adicción a los opiáceos.

### Descripción detallada de la invención

15 I. Sistemas de administración de partículas

La composición de la invención comprende partículas que tienen un diámetro promedio de menos de 2 mm, en donde las partículas comprenden buprenorfina o buprenorfina HCl presentes en una cantidad que va desde aproximadamente 0,2% a aproximadamente 4% en masa de las partículas, y polietilenglicol (PEG), en donde la buprenorfina o buprenorfina HCl está encapsulada por PEG.

20 En algunas formas de realización, la invención proporciona una composición (también conocida como un sistema de entrega de partículas o PDS) que comprende partículas de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 4% de buprenorfina o buprenorfina HCl encapsuladas por PEG, en donde estas partículas son partículas finas, y tienen un diámetro de menos de 2 mm, menos de 600 µm, menos de 500 µm o menos de 300 µm. Por ejemplo, las partículas pueden tener un diámetro de menos de 1,68 mm (correspondiente a un tamiz de malla 12), menos de 1,40 mm (correspondiente a un tamiz de malla 14), menos de 1,20 mm (correspondiente a un tamiz de malla 16), menos de 1,00 mm (correspondiente a un tamiz de malla 18), menos de 0,853 mm (correspondiente a un tamiz de malla 20), menos de 0,710 mm (correspondiente a un tamiz de malla 25), menos de 0,599 mm (correspondiente a un tamiz de malla 30) o menos de 0,500 mm (correspondiente a un tamiz de malla 35). En otras formas de realización, las partículas pueden tener un diámetro de menos de 300 µm y pueden ser capaces de pasar por un tamiz de malla 50.

30 Como se usa en este documento, el término fármaco abarca las correspondientes sales, hidratos, solvatos, profármacos y complejos del fármaco. Así, el fármaco puede estar presente como, por ejemplo, una base libre, una sal, un hidrato, un profármaco, un solvato (incluyendo un solvato mixto) o un complejo (tal como un complejo farmacéuticamente aceptable, y/o un complejo con un polímero).

35 Como se usa en este documento, los términos fármaco poco soluble, fármaco que tiene poca solubilidad, y similares se refieren a un fármaco (en su estado neutro (es decir, sin carga)) que tiene una solubilidad en agua a pH neutro de menos de 5 mg/ml. El fármaco (en su estado neutro) puede tener una solubilidad en agua a pH neutro de menos de 1 mg/ml. Por ejemplo, la buprenorfina base (es decir, la buprenorfina sin carga) tiene una solubilidad a pH neutro <1 mg/ml (mientras que la correspondiente sal de clorhidrato tiene una solubilidad a pH neutro de 17 mg/ml). Así, como se utiliza en este documento, la buprenorfina (incluyendo la buprenorfina base y sus sales, hidratos, solvatos, complejos, etc.) es un fármaco poco soluble. Así mismo, la morfina base (es decir la morfina sin carga) tiene una solubilidad a pH neutro <1 mg/ml (mientras que el sulfato correspondiente tiene una solubilidad a pH neutro de 64 mg/ml). Así, según lo utilizado en este documento, la morfina (incluyendo la morfina base y sus sales, hidratos, solvates, complejos, etc.) es un fármaco poco soluble. En un tercer ejemplo, la oxiconona base (es decir, la oxiconona sin carga) tiene una solubilidad a pH neutro <1 mg/ml (mientras que el clorhidrato correspondiente tiene una solubilidad a pH neutro de 100 mg/ml). Así, según lo utilizado en este documento, la oxiconona (incluyendo la oxiconona base y sus sales, hidratos, solvatos, complejos, etc.) es un fármaco poco soluble.

40 Como se describe en este documento, el fármaco poco soluble puede ser escogido entre los opioides (incluyendo los opiáceos). Los opioides incluyen los opioides naturales, sintéticos y semisintéticos, tales como, por ejemplo, el alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, butorfanol, clonidina, clonitaceno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitacina, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfanol, levometadilo, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina,

meptacínol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, naloxona, naltrexona, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpípanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfo, fenazocina, fenoperidina, pímínodina, pírítamida, profeptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, remifentanilo, sulfentanilo, tramadol y tilidina. El fármaco poco soluble de la composición de la invención es la buprenorfina o buprenorfina HCl.

En algunas formas de realización, la PDS puede abarcar además un compuesto adicional, tal como un fármaco adicional. El fármaco adicional puede ser elegido, por ejemplo, de los antagonistas de los receptores opioides (incluyendo los antagonistas del receptor  $\mu$ ), agonistas de los receptores opioides (incluyendo a agonistas de los receptores  $\mu$ ), agonistas  $\mu$ /antagonistas  $\mu$  mezclados, fármacos antiinflamatorios y analgésicos. En algunas formas de realización, el segundo fármaco es un antagonista de los receptores opioides, como, por ejemplo, el antagonista de receptor opioide  $\mu$  naloxona, incluyendo la naloxona HCl (clorhidrato de naloxona). Donde el fármaco poco soluble es un analgésico opioide, el antagonista de los receptores opioides puede ser añadido para impedir el abuso del analgésico opioide.

Como se describe en este documento, el fármaco poco soluble puede estar presente en una cantidad que va desde aproximadamente <1% a 90% en masa de la PDS. Por ejemplo, el fármaco poco soluble puede estar presente en una cantidad que va desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 90%, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10%, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5%, aproximadamente <1% a aproximadamente 10%, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10%, aproximadamente 0,1% a 10%, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%, aproximadamente <1% a aproximadamente 50%, aproximadamente <1% a aproximadamente 30%, aproximadamente <1% a aproximadamente 80%, aproximadamente 5% a aproximadamente 90%, aproximadamente 10% a aproximadamente 95%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% de la PDS, en masa.

Como se describe en este documento, el estabilizador puede ser un polímero, tal como, por ejemplo, un polímero soluble en agua, un polímero de carga neutra o un polímero soluble en agua de carga neutra. Como se describe en este documento, el estabilizador puede ser biodegradable. Como se describe en este documento, el estabilizador puede ser bioerosionable. Como se describe en este documento, el estabilizador puede considerarse por la FDA como que está considerado en general como seguro (GRAS).

Como se describe en este documento, el estabilizador puede ser un polímero elegido de óxido de polipropileno o copolímeros del mismo. Como se describe en este documento, el estabilizador puede ser un polímero soluble en agua de carga neutra elegido de alcohol de polivinilo, polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, como, por ejemplo, poloxámeros y copolímeros de bloque tetrafuncionales derivados de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina.

Según la composición de la invención, el estabilizador es PEG que puede tener un peso molecular promedio de aproximadamente, por ejemplo, 500, 1.000, 2.000, 3.000, 3.350, 3.500, 4.000, 4.500, 5.000, 6.000, 8.000, 10.000 o 100.000 Da, o un peso molecular promedio que va desde, por ejemplo, aproximadamente 100 Da a aproximadamente 100.000 Da, aproximadamente 100 Da a aproximadamente 6.000 Da, aproximadamente 500 Da a aproximadamente 5.000 Da, aproximadamente 1.000 Da a aproximadamente 4.000 Da, aproximadamente 2.000 Da a aproximadamente 4.000 Da, aproximadamente 2.000 Da a aproximadamente 6.000 Da, aproximadamente 1.000 Da a aproximadamente 10.000 Da, o aproximadamente 3.000 Da a aproximadamente 4.000 Da.

En formas de realización ejemplares, el PEG puede tener un peso molecular promedio de 3.350 daltones (es decir, PEG 3.350). En otras formas de realización, el PEG puede tener un peso molecular promedio que va desde, por ejemplo, de aproximadamente 100 Da a aproximadamente 100.000 Da, aproximadamente 100 Da a aproximadamente 6.000 Da, aproximadamente 500 Da a aproximadamente 5.000 Da, aproximadamente 1.000 Da a aproximadamente 4.000 Da, aproximadamente 2.000 Da a aproximadamente 4.000 Da, aproximadamente 2.000 Da a aproximadamente 6.000 Da, o aproximadamente 3.000 Da a aproximadamente 4.000 Da.

En algunas formas de realización, la composición comprende además al menos un excipiente, como, por ejemplo, un agente tensioactivo, estabilizador de la superficie u otro potenciador. Por ejemplo, en algunas formas de realización, la composición comprende además al menos un tensioactivo, que puede ser un tensioactivo no iónico tal como, por ejemplo, un tensioactivo de polisorbato. En formas de realización ejemplares, la composición comprende además el polisorbato 20 (Tween 20). En otras formas de realización, la composición comprende además un emulsionante, tal como, por ejemplo, un fosfolípido, propilenglicol, polisorbato, poloxámero, monoestearato de glicerilo u otros emulsionantes farmacéuticos.

La invención proporciona una composición que comprende partículas de buprenorfina (tal como, por ejemplo, buprenorfina HCl) encapsuladas por PEG (que, en algunas formas de realización, puede tener un peso molecular promedio que va de aproximadamente 500 daltones a aproximadamente 10.000 daltones), en donde el contenido de buprenorfina oscila de aproximadamente 0,2% a 4% en masa de las partículas. Las partículas tienen un diámetro promedio de menos de 2 milímetros. En algunas formas de realización, la composición comprende además un agente tensioactivo. En ciertas formas de realización, la PDS comprende buprenorfina, PEG 3.350 y Tween 20.

II. Métodos de fabricación de la PDS

Se describe en este documento un primer método para hacer una composición (como los descritos en la sección I) que comprende partículas de un fármaco poco soluble encapsulado por un estabilizador, el método comprende:

mezclar un fármaco poco soluble junto con un estabilizador para formar una mezcla;

- 5 procesar (por ejemplo, por mezcla o granulación) dicha mezcla para formar partículas gruesas que tienen un diámetro promedio que va de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 5 mm; y

procesar (por ejemplo, por fresado, molienda o trituración) dichas partículas gruesas para formar partículas finas con un diámetro promedio que va desde aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 3 mm.

- 10 En los métodos descritos en este documento, las partículas pueden tener un diámetro de menos de 1,68 mm (correspondiente a un tamiz de malla 12), menos de 1,40 mm (correspondiente a un tamiz de malla 14), menos de 1,20 mm (correspondiente a un tamiz de malla 16), menos de 1,00 mm (correspondiente a un tamiz de malla 18), menos de 0,853 mm (correspondiente a un tamiz de malla 20), menos de 0,710 mm (correspondiente a un tamiz de malla 25), menos de 0,599 mm (correspondiente a un tamiz de malla 30) o menos de 0,500 mm (correspondiente a un tamiz de malla 35). Las partículas pueden tener un diámetro de menos de 300  $\mu\text{m}$  y pueden ser capaces de pasar por un tamiz de malla 50. Las partículas tienen un diámetro de 0,6 mm o menos.

El estabilizador puede ser calentado antes de mezclarlo con el fármaco poco soluble.

- 20 También se describe en este documento un segundo método (tal como los descritos en la sección I) para hacer una composición que comprende partículas de un fármaco poco soluble encapsulado por un estabilizador. El segundo método utiliza un proceso de fabricación relativamente continuo, que puede ser ventajoso en determinadas circunstancias. El segundo método comprende:

mezclar un fármaco poco soluble junto con un estabilizador para formar una mezcla;

calentar dicha mezcla a una temperatura suficiente para la extrusión de la mezcla;

extruir dicha mezcla para formar partículas gruesas que tienen un diámetro promedio que va desde aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 5 mm;

- 25 enfriar dichas partículas gruesas; y

procesar (por ejemplo, por fresado, molienda o trituración) dichas partículas gruesas para formar partículas finas con un diámetro promedio que va desde aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 3 mm.

- 30 En los métodos descritos en este documento, las partículas pueden tener un diámetro de menos de 1,68 mm (correspondiente a un tamiz de malla 12), menos de 1,40 mm (correspondiente a un tamiz de malla 14), menos de 1,20 mm (correspondiente a un tamiz de malla 16), menos de 1,00 mm (correspondiente a un tamiz de malla 18), menos de 0,853 mm (correspondiente a un tamiz de malla 20), menos de 0,710 mm (correspondiente a un tamiz de malla 25), menos de 0,599 mm (correspondiente a un tamiz de malla 30) o menos de 0,500 mm (correspondiente a un tamiz de malla 35). Las partículas pueden tener un diámetro de menos de 300  $\mu\text{m}$ , y pueden ser capaces de pasar por un tamiz de malla 50. Las partículas pueden tener un diámetro de 0,6 mm o menos.

- 35 El estabilizador puede ser calentado antes de mezclarlo con el fármaco poco soluble.

III. Composiciones farmacéuticas (forma final de dosificación)

En algunas formas de realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas (algunas veces referidas como forma final de dosificación o FDF) que comprenden las composiciones de la invención descritas en la sección I anterior.

- 40 Como se describe en este documento, un fármaco poco soluble puede estar presente en una composición farmacéutica en una cantidad que va desde aproximadamente <1% a aproximadamente 90% en masa. Por ejemplo, el fármaco poco soluble puede estar presente en una cantidad que va de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 90%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 5%, de aproximadamente <1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%, de aproximadamente <1% a aproximadamente 50%, de aproximadamente <1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente <1% a aproximadamente 80%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 90%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 95%, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% de una composición farmacéutica, en masa.

En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas comprenden además un segundo compuesto, tal como un segundo fármaco. El segundo fármaco se puede elegir de, por ejemplo, antagonistas de los receptores opioides (incluyendo a los antagonistas del receptor  $\mu$ ), agonistas de los receptores opioides (incluyendo a los agonistas de los receptores  $\mu$ ), mezcla de agonistas  $\mu$ /antagonistas  $\mu$ , fármacos antiinflamatorios y fármacos analgésicos. En algunas formas de realización, el segundo fármaco es un antagonista de los receptores opioides, tal como, por ejemplo, el antagonista del receptor opioide  $\mu$  naloxona, incluyendo la naloxona HCl (clorhidrato de naloxona). Donde el fármaco poco soluble es un analgésico opioide, puede añadirse el antagonista de los receptores opioides para detener el abuso del analgésico opioide. Las composiciones resultantes pueden tener reducido el potencial para el abuso de los opioides, en comparación con las composiciones que no comprenden un antagonista de los receptores opioides.

En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas comprenden además al menos un excipiente (tal como, por ejemplo, un polímero soluble en agua, tensioactivo y/o potenciador), tal como un excipiente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences* por E. W. Martin e incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada seca, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas también contienen reactivos de tamponamiento del pH, y agentes humectantes o emulsionantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden, en algunas formas de realización, formularse para la administración oral, por ejemplo como comprimidos, cápsulas u otras formas de dosificación oral. Tales formas de dosificación oral se pueden preparar por medios convencionales. La composición farmacéutica también puede ser preparada como un líquido, por ejemplo como un jarabe o una suspensión. El líquido puede incluir agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes de emulsión (lecitina o acacia), vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres grasos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados) y conservantes (por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden incluir saborizantes, colorantes y edulcorantes. Por otra parte, la composición puede presentarse como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado.

Para la administración bucal y sublingual, la composición puede adoptar la forma de comprimidos o pastillas según protocolos convencionales.

Para la administración por inhalación oral, los compuestos se entregan convenientemente en la forma de un spray de aerosol de un paquete a presión o un nebulizador (por ejemplo, en PBS), con un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluorometano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para entregar una cantidad dosificada. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla de polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

La composición farmacéutica también puede ser formulada para administración parenteral (incluyendo, por ejemplo, administración intravenosa o intramuscular) por inyección de bolo. Las formulaciones para la inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas, o en envases multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tener tales formas como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos y contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, agentes de estabilización y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, tal como, por ejemplo, agua libre de pirógenos

La composición farmacéutica también puede formularse para administración rectal como un supositorio o enema de retención, por ejemplo, que contiene bases de supositorio convencionales como PEG, manteca de cacao u otros glicéridos.

En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento proporcionan disolución mejorada de los fármacos poco solubles, en relación con los fármacos poco solubles no encapsulados, y/o otra forma de dosificación (tal como, por ejemplo, una forma de dosificación más invasiva). Por ejemplo, la disolución puede incrementarse por, por ejemplo, al menos el 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 93%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150% o 200%, o por, por ejemplo, por lo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 100 o 1.000 veces, según mide con un aparato de disolución de comprimidos Vankel aprobado por la farmacopea de Estados Unidos.

En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento ofrecen mejor biodisponibilidad oral del fármaco poco soluble, en relación con el fármaco poco soluble no encapsulado, y/o otra forma de dosificación (tal como, por ejemplo, una forma de dosificación más invasiva). Por ejemplo, la absorción puede incrementarse por, por ejemplo, al menos el 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 93%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150% o 200%, o por, por ejemplo, por lo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 100 o 1.000 veces, según se mide, por ejemplo, en estudios farmacocinéticos *in vivo* en un modelo preclínico de animal o en una evaluación clínica en seres humanos.

5 En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento son formulaciones de liberación inmediata. En dichas formas de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionan un más rápido inicio de la acción del fármaco poco soluble, en relación al fármaco poco soluble no encapsulado, y/o a otra forma de dosificación (tal como, por ejemplo, una forma de dosificación más invasiva). Por ejemplo, el inicio de la acción puede acortarse por, por ejemplo, al menos el 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 93%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150% o 200%, o por, por ejemplo, al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 100 o 1.000 veces, según se mide en, por ejemplo, estudios farmacocinéticos *in vivo* en un modelo preclínico en animales o en una evaluación clínica en seres humanos.

10 En otras formas de realización, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento son formulaciones de liberación controlada. En dichas formas de realización, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento proporcionan un inicio más rápido de la acción del fármacos poco soluble.

En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento tienen variabilidad de absorción reducida, en relación al fármaco poco soluble no encapsulado, y/o a otras formas de dosificación (tal como, por ejemplo, una forma de dosificación más invasiva).

15 En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento están asociadas con un mejor cumplimiento del paciente, en relación con otra composición farmacéutica que comprende el mismo fármaco poco soluble (que puede estar en otra forma de dosificación, tal como, por ejemplo, una forma de dosificación más invasiva).

#### IV. Métodos de fabricación de composiciones farmacéuticas

20 También se describe en este documento un método de fabricación de una composición farmacéutica que comprende el primero, segundo o tercer método descrito en la Sección II anterior y que además comprende:

formular las partículas finas.

Las partículas finas pueden ser formuladas en dosis unitarias.

25 También se describe en este documento un método de fabricación de las composiciones farmacéuticas que comprende el primero, segundo o tercer método descrito en la Sección II anterior y que comprende además:

mezclar las partículas finas con al menos un excipiente para formar una segunda mezcla; y

formular la segunda mezcla.

Las partículas finas pueden estar formuladas en dosis unitarias.

#### V. Usos médicos

30 Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento son útiles para tratar cualquier enfermedad o afección para la cual la administración de un fármaco hidrófobo correspondiente es deseable. Por ejemplo, composiciones que comprenden opioides son útiles para el tratamiento del dolor. Los términos "tratan," "tratamiento" y "tratando" se refieren a (1) una reducción en la severidad o duración de una enfermedad o condición, (2) la mejora de uno o más síntomas asociados con una enfermedad o condición sin necesariamente curar la enfermedad o

35 condición o (3) la prevención de una enfermedad o condición. Los sujetos adecuados incluyen, por ejemplo, los seres humanos y otros mamíferos, tales como, por ejemplo, ratones, ratas, perros y primates no humanos.

40 En ciertas formas de realización, la invención proporciona la composición de la invención para uso en el tratamiento del dolor. Por otra parte, en tales formas de realización, la composición farmacéutica puede además comprender un antagonista de los receptores opioides, tal como por ejemplo, naloxona o naltrexona, para impedir el abuso del analgésico opioide.

En otras formas de realización, la invención proporciona la composición de la invención para uso en la adicción a opiáceos.

Los siguientes ejemplos pretenden ser puramente ejemplarizantes de la invención presente.

#### Ejemplos

45 Ejemplo 1: Preparación de la PDS de buprenorfina·HCl

Una solución de 1 kg de polietilenglicol autoclavado (Dow, PEG 3350, NF, FCC) y polisorbato (Tween 20, FCC), en una proporción en masa de 10:1, enfriada a menos de 60° C, se mezcla asepticamente con 20 g del buprenorfina·HCl (Johnson Matthey, molida a grado USP) en polvo. La suspensión (que contiene 2% de buprenorfina) se mezcla después en un mezclador de paletas y se agita adicionalmente mediante sonicación de baja

50 frecuencia (como se describe en el documento de solicitud de la patente de los Estados Unidos No. 2005/0175707)

para formar partículas de buprenorfina·HCl. encapsuladas en una matriz de PEG/Tween. El polvo se congela después a -20° C durante al menos 2 horas y luego se muele en un polvo fino usando un molino de cuchilla de Retsch. Las partículas menores de 600 µm se separan por tamizado (malla 30). El contenido de buprenorfina se confirma usando un método de HPLC.

5 Ejemplo 2: Preparación de cápsulas de buprenorfina·HCl de liberación inmediata de uso oral

Se prepara una forma de dosificación oral de liberación inmediata (cápsulas de gelatina) que contiene las partículas de buprenorfina·HCl preparadas en el ejemplo 1, así como naloxona·HCl como un segundo fármaco de disuasión del abuso, como se describe a continuación. La PDS preparada en el ejemplo 1 se mezcla en seco con naloxona (como dihidrato de naloxona·HCl, USP) y PEG 3350 adicional para añadir volumen y conseguir el peso correcto para el llenado de la cápsula (400-500 mg) y lograr la dosis deseada. Las cápsulas de gelatina transparente del número 1 se llenan después con la mezcla en una máquina de llenado Fast-CAP para producir cápsulas que contienen 2,0 ± 0,2 mg de buprenorfina (respecto a la base libre) y 0,5 ± 0,05 mg de naloxona (respecto a la base libre). Así, las cápsulas contienen buprenorfina y naloxona en una proporción de 4:1, en relación a las bases libres.

Ejemplo 3: Disolución de cápsulas de buprenorfina·HCl de liberación inmediata de uso oral

15 Se midió la velocidad de disolución in vivo de la formulación de liberación rápida preparada en el ejemplo 2 por el método de la paleta 2 de la farmacopea de Estados Unidos a 50 o 100 rpm en 900 ml de tampón ácido de HCl 0,1 N (pH entre 1,6 y 3) a 37° C. Se encontró que más del 75% (en peso) del agente terapéuticamente activo fue liberado después de 45 minutos.

Ejemplo 4: Estudio farmacocinético de dosis única en ratas

20 La composición preparada en el ejemplo 2 (antes de cargar en las cápsulas de gelatina) fue administrada por vía oral por sonda nasogástrica una vez al día durante 14 días consecutivos a ratas F-344 macho y hembra a una dosis baja (0,03 mg/kg) o una dosis alta (0,5 mg/kg) (n = 10 para cada dosis). Las muestras del plasma recogidas hasta 8 horas del estudio farmacocinético (PK) de dosis única en ratas macho (no fue GLP) se compararon con las muestras de 14 días usando una extracción y un método analítico LC-MS-MS validados.

25 Los valores para el estudio PK de dosis única fueron 0,53 y 4,07 ng/ml para ratas macho administradas con 0,03 y 0,5 mg/kg, respectivamente (n = 3-5), observados en el tiempo de recolección de los primeros 15 minutos. Los perfiles de concentración tiempo-disminuyeron desde Cmax en relaciones mono o multiexponenciales. Los valores de AUC para el estudio PK de dosis única fueron 2,51 y 10,33 ng·hr/ml para las ratas macho administradas a 0,03 y 0,5 mg/kg, respectivamente (n = 3-5). En el día 14 del estudio de toxicidad de dosis repetida en ratas administradas 30 0,03 y 0,5 mg/kg, respectivamente (n = 4 cada grupo), los valores de Cmax fueron 1,57 y 4,11 ng/ml para los machos y 1,85 y 4,12 ng/ml para las hembras, también observado en el tiempo de recolección de 30 minutos después de la administración. Los valores de Cmax fueron similares para machos y hembras basados en los puntos de tiempo de 30 minutos y 8 horas de las muestras de plasma de 14 días analizadas. Las concentraciones plasmáticas de norbuprenorfina, el principal metabolito de la buprenorfina y de naloxona estauvieron por debajo del 35 límite de cuantificación.

Ejemplo 5: Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden oxycodona

Composiciones farmacéuticas que comprenden oxycodona pueden prepararse según los métodos descritos en este documento. Las composiciones pueden tener las siguientes características:

Contenido de oxycodona	0,1-200 mg
Contenido de PEG 1500	100-1000 mg

40 Ejemplo 6: Preparación de composiciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden oxycodona

Composiciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden oxycodona pueden ser preparadas según los métodos descritos en este documento. Las composiciones pueden tener las siguientes características:

Contenido de oxycodona	0,1-200 mg
Contenido de PVP K-30	100-1000 mg

Ejemplo 7: Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden morfina

45 Composiciones farmacéuticas que comprenden morfina pueden prepararse según los métodos descritos en este documento. Las composiciones pueden tener las siguientes características:

Contenido de morfina	0,1-100 mg
Contenido de Poloxamer 407	100-1000 mg

Ejemplo 8: Preparación de composiciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden morfina

Composiciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden morfina pueden ser preparadas según los métodos descritos en este documento. Las composiciones pueden tener las siguientes características:

Contenido de morfina	0,1-100 mg
Contenido de PEG 8000	100-1000 mg

5

Ejemplo 9: Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden hidrocodona

Composiciones farmacéuticas que comprenden hidrocodona pueden prepararse según los métodos descritos en este documento. Las composiciones pueden tener las siguientes características:

Contenido de hidrocodona	0,1-100 mg
Contenido de PEG 3350	100-1000 mg

10 Ejemplo 10: Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden dihidrocodona

Composiciones farmacéuticas que comprenden dihidrocodona pueden prepararse según los métodos descritos en este documento. Las composiciones pueden tener las siguientes características:

Contenido de dihidrocodona	0,1-100 mg
Contenido de PEG 3350	100-1000 mg

Ejemplo 11: Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden codeína

15 Composiciones farmacéuticas que comprenden codeína pueden prepararse según los métodos descritos en este documento. Las composiciones pueden tener las siguientes características:

Contenido de codeína	0,1-100 mg
Contenido de Poloxamer 407	100-1000 mg

Ejemplo 12: Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden meperidina

20 Composiciones farmacéuticas que comprenden meperidina pueden prepararse según los métodos descritos en este documento. Las composiciones pueden tener las siguientes características:

Contenido de meperidina	0,1-500 mg
Contenido de PEG 3350	100-1000 mg

Ejemplo 13: Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden propoxifeno

Composiciones farmacéuticas que comprenden propoxifeno pueden prepararse según los métodos descritos en este documento. Las composiciones pueden tener las siguientes características:

Contenido de propoxifeno	0,1-500 mg
Contenido de PEG 3350	100-1000 mg

Ejemplo 14: Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden levorfanol

Composiciones farmacéuticas que comprenden levorfanol se pueden preparar según los métodos descritos en este documento. Las composiciones pueden tener las siguientes características:

Contenido de levorfanol	0,1-100 mg
Contenido de Poloxamer 407	100-1000 mg

5

Ejemplo 15: Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden oximorfona

Composiciones farmacéuticas que comprenden oximorfona pueden prepararse según los métodos descritos en este documento. Las composiciones pueden tener las siguientes características:

Contenido de oximorfona	0,1-200 mg
Contenido de PEG 3350	100-1000 mg

10 Ejemplo 16: Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden hidromorfona

Composiciones farmacéuticas que comprenden hidromorfona pueden prepararse según los métodos descritos en este documento. Las composiciones pueden tener las siguientes características:

Contenido de hidromorfona	0,1-100 mg
Contenido de Poloxamer 407	100-1000 mg

Ejemplo 17: Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden fentanilo

15 Composiciones farmacéuticas que contienen fentanilo pueden prepararse según los métodos descritos en este documento. Las composiciones pueden tener las siguientes características:

Contenido de fentanilo	0,1-500 mg
Contenido de PEG 3350	100-1000 mg

Ejemplo 18: Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden alfentanilo

20 Composiciones farmacéuticas que comprenden alfentanilo pueden prepararse según los métodos descritos en este documento. Las composiciones pueden tener las siguientes características:

Contenido de alfentanilo	0,01-50 µg
Contenido de PEG 3350	100-1000 mg

Ejemplo 19: Preparación de composiciones farmacéuticas que contienen sufentanilo

Composiciones farmacéuticas que contienen sufentanilo pueden prepararse según los métodos descritos en este documento. Las composiciones pueden tener las siguientes características:

Contenido de sufentanilo	0,01-500 µg
Contenido de PEG 3350	100-1000 mg

25

Ejemplo 20: Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden remifentanilo

Composiciones farmacéuticas que comprenden remifentanilo pueden prepararse según los métodos descritos en este documento. Las composiciones pueden tener las siguientes características:

Contenido de remifentanilo	0,01-500 µg
Contenido de PEG 3350	100-1000 mg

Ejemplo 21: Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden levometadilo

- 5 Composiciones farmacéuticas que comprende levometadilo pueden prepararse según los métodos descritos en este documento. Las composiciones pueden tener las siguientes características:

Contenido de levometadilo	0,01-200 mg
Contenido de Poloxamer 407	100-1000 mg

Ejemplo 22: Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden metadona

- 10 Composiciones farmacéuticas que comprenden metadona pueden prepararse según los métodos descritos en este documento. Las composiciones pueden tener las siguientes características:

Contenido de metadona	0,01-200 mg
Contenido de PEG 3350	100-1000 mg

Ejemplo 23: Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden butorfanol

Composiciones farmacéuticas que comprenden butorfanol pueden prepararse según los métodos descritos en este documento. Las composiciones pueden tener las siguientes características:

Contenido de butorfanol	0,1-200 mg
Contenido de PEG 3350	100-1000 mg

15

Ejemplo 24: Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden dezocina

Composiciones farmacéuticas que comprenden dezocina pueden prepararse según los métodos descritos en este documento. Las composiciones pueden tener las siguientes características:

Contenido de dezocina	0,1-200 mg
Contenido de Poloxamer 407	100-1000 mg

- 20 Ejemplo 25: Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden nalbufina

Composiciones farmacéuticas que comprenden nalbufina pueden prepararse según los métodos descritos en este documento. Las composiciones pueden tener las siguientes características:

Contenido de nalbufina	0,1-200 mg
Contenido de PEG 3350	100-1000 mg

- 25 Se pretende que la especificación y los ejemplos sean considerados como ejemplarizantes solamente, el verdadero alcance de la invención está indicado por las siguientes reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición que comprende partículas que tienen un diámetro promedio de menos de 2 mm, en donde las partículas comprenden buprenorfina o buprenorfina HCl presente en una cantidad que varía entre aproximadamente 0,2% a aproximadamente 4% en masa de las partículas, y polietilenglicol (PEG),
- 5 en donde la buprenorfina o buprenorfina HCl está encapsulada mediante el PEG.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde el PEG tiene un peso molecular promedio que varía de aproximadamente 500 daltones a aproximadamente 10.000 daltones o en donde el PEG es PEG 3350.
3. La composición de la reivindicación 1, que además comprende un tensioactivo.
4. Una composición farmacéutica que comprende la composición de la reivindicación 1 y naloxona.
- 10 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en donde la composición está formulada para administración oral.