

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 411 179**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2007 E 07802995 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2059243**

(54) Título: **Oblea de buprenorfina para la terapia de sustitución de drogas**

(30) Prioridad:

30.08.2006 EP 06119839

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

04.07.2013

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**OKSCHE, ALEXANDER;
HEATH, WILLIAM;
HOLDEN, TIMOTHY;
PRATER, DEREK A.;
SACKLER, RICHARD S. y
WALDEN, MALCOLM**

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 411 179 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

Oblea de buprenorfina para la terapia de sustitución de drogas.

5 La presente invención se refiere a formas farmacéuticas orales que comprenden buprenorfina, y la forma farmacéutica libera buprenorfina inmediatamente tras la aplicación oral, preferiblemente sublingual, de la forma farmacéutica. La presente invención se refiere además al uso de tales formas farmacéuticas para el tratamiento del dolor en un ser humano o animal o para la terapia de sustitución de drogas en sujetos humanos drogodependientes.

10 **Antecedentes de la invención**

El dolor crónico, que puede ser debido a razones idiopáticas, cáncer u otras enfermedades tales como reumatismo y artritis, se trata en general con opioides potentes.

15 En las últimas décadas, se han reducido significativamente los prejuicios de la comunidad médica con respecto al uso de opioides potentes para el tratamiento del dolor crónico en pacientes. Muchos de estos prejuicios se debían a algunas de las características inherentes a los opioides.

20 Aunque siempre se ha sabido que los opioides son útiles en el tratamiento del dolor, también exhiben un potencial adictivo en vista de su actividad euforizante. Así, si sujetos humanos sanos toman opioides con una conducta de búsqueda de droga, estos pueden conducir a una dependencia tanto psicológica como física.

25 Estas características normalmente indeseables de los opioides, sin embargo, pueden ser importantes en ciertas situaciones, tales como las terapias de sustitución de drogas para drogadictos. Uno de los problemas fundamentales del abuso de drogas por los drogadictos ("yonquis") que dependen del consumo constante de drogas ilegales, tales como heroína, son las actividades criminales relacionadas con la droga a las que recurren tales adictos para conseguir suficiente dinero para financiar su adicción. La presión constante en los adictos para conseguir dinero para comprar drogas y las actividades criminales concomitantes se han reconocido cada vez más como un factor importante que contrarresta la retirada y abstinencia eficaz y duradera de las drogas.

30 Por lo tanto, se han desarrollado programas, en particular en los Estados Unidos y los países de Europa Occidental, en los que se permite a los drogadictos tomar fármacos prescritos bajo estrecha supervisión médica en vez de drogas ilegales, tales como la heroína de la calle.

35 El objetivo de la teoría de sustitución de drogas, así, es en primer lugar hacer posible que los adictos lleven una vida estable mediante la administración de fármacos legales para prevenir los síntomas de la abstinencia, pero debido a su carácter legal y a la prescripción médica no conducen a las actividades criminales relacionadas con las drogas descritas anteriormente. En una segunda etapa y/o etapa alternativa en el tratamiento de la drogadicción se puede hacer lentamente al drogadicto menos dependiente del fármaco reduciendo gradualmente la dosis del fármaco de sustitución, o dejar transcurrir el tiempo hasta que haya una plaza para la terapia en un programa de retirada.

40 El fármaco habitual usado en los programas de terapia de sustitución de drogas ha sido durante mucho tiempo la metadona. Sin embargo, en los últimos años se ha reconocido la capacidad de otros opioides como fármacos de sustitución en la terapia de sustitución. Un fármaco especialmente adecuado para ese fin es el opioide buprenorfina, que es un agonista/antagonista opioide mixto.

45 En la actualidad, se administran preparaciones de buprenorfina en los programas de sustitución de drogas en forma de un comprimido para la administración sublingual. Una de las razones por las que se formulan los comprimidos para la administración sublingual es que esta es la vía preferida de administración para la buprenorfina. Además, si un paciente ingiere tales comprimidos no proporcionarán una actividad euforizante.

50 Un ejemplo de comprimidos sublinguales para la terapia de sustitución de drogas es la preparación Subutex® (comercializada en Alemania por Essex Pharma).

55 Sin embargo, los drogadictos a veces intentan desviar estos comprimidos sublinguales de buprenorfina extrayéndolos de la boca cuando la atención del profesional sanitario supervisor se dirige a otras actividades. Más tarde, los comprimidos se pueden vender o el agente activo buprenorfina se puede aislar/extraer para aplicarlo de manera parenteral.

60 Otra preparación de buprenorfina dirigida a prevenir esta posibilidad potencial de abuso ha obtenido recientemente la aprobación administrativa en los Estados Unidos (Suboxone®). La preparación Suboxone® comprende hidrocloruro de buprenorfina y el antagonista opioide hidrocloruro de naloxona dihidrato. La presencia de naloxona se dirige a prevenir el abuso parenteral de buprenorfina, ya que la coadministración parenteral de buprenorfina y naloxona, p.ej., en un adicto dependiente de opioides, conducirá a síntomas graves de retirada.

Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de otras formas farmacéuticas resistentes al desvío y/o abuso de buprenorfina, que se puedan usar en la terapia de sustitución de drogas como se describió anteriormente. Además, sería deseable tener una preparación de buprenorfina disponible que sea resistente al desvío y/o abuso en los casos en los que la preparación se use para la terapia de sustitución de drogas, y que también pudiera proporcionar una analgesia eficaz en los casos en los que la preparación se administra para aliviar el dolor en un paciente.

Objetivo y sumario de la invención

- 5 Un objetivo de la presente invención es proporcionar una forma farmacéutica oral del agente activo buprenorfina que sea menos propensa al desvío y/o abuso en la terapia de sustitución de drogas. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una forma farmacéutica oral del agente activo buprenorfina que se pueda usar para la terapia de sustitución de drogas y/o el tratamiento del dolor.
- 10 En una realización, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica oral que comprende al menos buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con una forma farmacéutica que libera buprenorfina o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma inmediatamente tras la aplicación oral, preferiblemente sublingual, de la forma farmacéutica. Se entiende, sin embargo, que la invención y sus diversas realizaciones que se exponen más adelante se pueden ampliar a cualquier opioide o analgésico cuya vía preferida de administración sea oral, preferiblemente sublingual, como es el caso para buprenorfina.
- 15 Una liberación inmediata de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tras la aplicación oral, preferiblemente sublingual, significa que sustancialmente toda la buprenorfina o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma se liberará en menos de tres minutos, preferiblemente en menos de dos minutos o menos de un minuto. Aún más preferiblemente, sustancialmente toda la buprenorfina o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma se liberará en menos de treinta segundos, veinte segundos, diez segundos o incluso en menos de cinco segundos tras la aplicación oral, preferiblemente sublingual, de la forma farmacéutica. En una de las realizaciones preferidas, estas formas farmacéuticas orales comprenderán entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 16 mg de buprenorfina o las cantidades equivalentes de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 20 Una liberación inmediata de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tras la aplicación oral, preferiblemente sublingual, significa que sustancialmente toda la buprenorfina o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma se liberará en menos de tres minutos, preferiblemente en menos de dos minutos o menos de un minuto. Aún más preferiblemente, sustancialmente toda la buprenorfina o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma se liberará en menos de treinta segundos, veinte segundos, diez segundos o incluso en menos de cinco segundos tras la aplicación oral, preferiblemente sublingual, de la forma farmacéutica. En una de las realizaciones preferidas, estas formas farmacéuticas orales comprenderán entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 16 mg de buprenorfina o las cantidades equivalentes de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 25 Una liberación inmediata de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tras la aplicación oral, preferiblemente sublingual, significa que sustancialmente toda la buprenorfina o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma se liberará en menos de tres minutos, preferiblemente en menos de dos minutos o menos de un minuto. Aún más preferiblemente, sustancialmente toda la buprenorfina o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma se liberará en menos de treinta segundos, veinte segundos, diez segundos o incluso en menos de cinco segundos tras la aplicación oral, preferiblemente sublingual, de la forma farmacéutica. En una de las realizaciones preferidas, estas formas farmacéuticas orales comprenderán entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 16 mg de buprenorfina o las cantidades equivalentes de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 30 En una realización preferida adicional, estas formas farmacéuticas orales alcanzarán una C_{max} media de entre 1,5 ng/ml y aproximadamente 2,25 ng/ml en el caso de administrar una dosis de 0,4 mg de hidrocloruro de buprenorfina. En el caso de administrar una dosis de 8 mg de buprenorfina HCl, la C_{max} en general será de entre aproximadamente 2,5 y 3,5 ng/ml, y si se administra una dosis de 16 mg de hidrocloruro de buprenorfina la C_{max} será preferiblemente de entre 5,5 y 6,5 ng/ml.
- 35 Otra realización preferida de la invención se refiere a formas farmacéuticas orales que pueden proporcionar las características anteriormente mencionadas y/o una T_{max} media de aproximadamente 45 a aproximadamente 90 minutos.
- 40 En una realización especialmente preferida, las formas farmacéuticas comprenderán además un antagonista opioide, preferiblemente naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- En una realización preferida adicional, la forma farmacéutica comprenderá buprenorfina y el antagonista opioide, que preferiblemente es naloxona, en una proporción en peso de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1.
- 45 Una realización de la presente invención se refiere además a formas farmacéuticas orales, que pueden tener algunas o todas las características anteriormente mencionadas, y en las que la forma farmacéutica tiene una forma de película u oblea.
- 50 Otra realización se refiere a un método de fabricación de las formas farmacéuticas anteriormente mencionadas.
- Las realizaciones de la presente invención se refieren además al uso de las formas farmacéuticas orales, preferiblemente sublinguales, anteriormente descritas en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor en un ser humano o animal y/o para la terapia de sustitución de drogas en sujetos humanos drogodependientes.
- 55 Un aspecto de la invención se refiere además a un método de terapia de sustitución de drogas en sujetos humanos drogodependientes en el que las formas farmacéuticas orales anteriormente mencionadas se administran a un sujeto drogodependiente que lo necesita.

Descripción detallada de la invención

- 60 A partir de la técnica anterior, se conocen los comprimidos sublinguales con los nombres comerciales Subutex® o Suboxone®, que comprenden el agente activo hidrocloruro de buprenorfina para la terapia de sustitución de drogas.

La idoneidad en especial de buprenorfina para la terapia de sustitución de drogas se reconoció pronto en vista de la semivida de eliminación muy larga de buprenorfina (informada como aproximadamente 20 a 37 horas), que permite una frecuencia reducida de administración. Como consecuencia, los drogadictos que participan en la terapia de sustitución de drogas tienen que visitar con menos frecuencia el centro médico o al profesional sanitario que supervisa el programa de sustitución.

Además, la absorción sublingual de buprenorfina tiene la ventaja de que es menos probable que se dé un abuso ingiriendo los comprimidos de buprenorfina. Los comprimidos que están actualmente en el mercado en forma de preparaciones Subutex® y Suboxone® son ambos para la administración sublingual, y en general se desintegran a lo largo de un periodo de tiempo de cinco a diez minutos. Sin embargo, en ese periodo de tiempo el drogadicto puede desviar el comprimido antes, vendiendo posteriormente los comprimidos en la calle o aislando sus agentes activos.

Para reducir o eliminar estos problemas, la presente invención proporciona formas farmacéuticas orales que comprenden el agente activo buprenorfina y que liberan buprenorfina inmediatamente tras la administración oral, preferiblemente sublingual, del fármaco.

Se entiende que si se hace referencia en el contexto de esta invención al término "buprenorfina", éste se refiere tanto a la base libre como a cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como las sales de hidrocloruro, sulfato, bisulfato, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, fosfato, malato, maleato, hidrobromuro, hidroyoduro, fumarato, succinato y similares.

Una sal farmacéuticamente aceptable especialmente preferida de buprenorfina es hidrocloruro de buprenorfina.

La provisión de una forma farmacéutica que comprende buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, p.ej., en formas de película u oblea que permiten la liberación inmediata del agente activo tras la administración oral, preferiblemente sublingual, de la forma farmacéutica debería prevenir el tipo de abuso que resulta del desvío ilícito de los comprimidos por los drogadictos que participan en los programas de terapia de sustitución de drogas.

En el contexto de la presente invención, la liberación inmediata significa que sustancialmente toda la cantidad de la buprenorfina o la sal farmacéuticamente aceptable respectiva de la misma se liberará en menos de cinco minutos. Preferiblemente, sustancialmente toda la buprenorfina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se liberará en menos de cuatro, en menos de tres, en menos de dos y más preferiblemente en menos de un minuto.

En una realización especialmente preferida, la liberación inmediata se refiere a la situación en la que sustancialmente toda la buprenorfina o la sal farmacéuticamente aceptable respectiva de la misma se liberará en menos de treinta segundos, en menos de veinte segundos, o en menos de diez segundos. En una realización aún más preferida, el término "liberación inmediata" significa que sustancialmente toda la buprenorfina se liberará de la forma farmacéutica en menos de cinco segundos o en menos de tres segundos.

El término "sustancialmente todo" significa que se habrá liberado aproximadamente un 95% del fármaco.

El término "aproximadamente", en el contexto de la presente invención, describe una desviación del valor indicado del 10%, y preferiblemente del 5%.

Tal liberación eficaz del fármaco es difícil de conseguir con un comprimido sublingual que en general requiere una mayor cantidad de tiempo para fundirse o para desintegrarse.

Se conocen formas farmacéuticas de disolución rápida o de desintegración rápida para otros compuestos farmacéuticamente activos que se desintegran en segundos tras entrar en contacto con la saliva mucosa de la boca, y en particular la mucosa sublingual.

Estas formas farmacéuticas y principios de formulación son muy conocidos para la persona experta en la técnica, y se describirán con más detalle más adelante.

Con respecto a la cantidad de la dosis, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenderán en general entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 16 mg de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como hidrocloruro de buprenorfina. Las cantidades de dosis preferidas estarán en el intervalo de entre aproximadamente 0,4 mg y aproximadamente 12 mg, o entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 8 mg de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Las formas farmacéuticas orales de acuerdo con la invención pueden tener la característica adicional de proporcionar una C_{max} de aproximadamente 1,5 a 2,5 ng/ml en el caso de administrar una dosis de 4 mg de hidrocloruro de buprenorfina. Una C_{max} preferida en el caso de administrar una dosis de 4 mg de hidrocloruro de buprenorfina puede ser de aproximadamente entre 1,7 ng/ml y 2 ng/ml.

En el caso de administrar una dosis de 8 mg de hidrocloruro de buprenorfina, la C_{max} puede ser de aproximadamente entre 2,5 y 3,5 ng/ml. En una realización preferida, la C_{max} puede ser de aproximadamente entre 2,75 ng/ml y 3,25 ng/ml en el caso de administrar una dosis de 8 mg de hidrocloruro de buprenorfina.

5 En caso de administrar una dosis de 16 mg de hidrocloruro de buprenorfina, la C_{max} puede estar preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 5 a 7 ng/ml. En una realización preferida, la C_{max} puede ser de entre 5,5 y 6,5 ng/ml si se administran 16 mg de hidrocloruro de buprenorfina.

10 El ABC₀₋₄₈ (es decir, el Área bajo la Curva durante 48 horas tras la administración) puede estar, en el caso de administración de 4 mg de hidrocloruro de buprenorfina, en el intervalo de aproximadamente 10 a 15 horas x ng/ml. En una realización preferida, el ABC₀₋₄₈ puede ser de aproximadamente 12 a 13 horas x ng/ml. En el caso de administrar 8 mg de hidrocloruro de buprenorfina, el ABC₀₋₄₈ puede estar aproximadamente en el intervalo de 15 a 25 horas x ng/ml. En una realización preferida, el ABC₀₋₄₈ en este caso puede ser de entre aproximadamente 20 a 22 horas x ng/ml. En el caso de administrar 16 mg de hidrocloruro de buprenorfina, el ABC₀₋₄₈ puede estar en el intervalo de 25 a 40 horas x ng/ml. En una realización preferida, el ABC₀₋₄₈ en este caso puede estar en el intervalo de aproximadamente 30 a 35 horas x ng/ml.

15 Los valores medios de T_{max} para tales preparaciones serán preferiblemente de aproximadamente 45 a 20 aproximadamente 90 minutos.

20 Se entiende que los parámetros farmacocinéticos C_{max} y ABC₀₋₄₈ anteriormente mencionados son valores medios que se obtienen midiendo los niveles plasmáticos en un grupo de ocho a aproximadamente veinticuatro pacientes. Estos pacientes se seleccionarán según criterios de inclusión y exclusión, que son habituales para los programas de sustitución de drogas. Se entiende que tales pacientes serán en general de peso medio y raza blanca.

25 La forma farmacéutica de acuerdo con la invención se administrará de manera que la dosis máxima por día sea de 32 mg de buprenorfina. Una vez que un paciente se inscribe en la terapia de sustitución, la dosis inicial será en general de entre 2 mg a 4 mg de buprenorfina. Las formulaciones se pueden administrar una vez al día, cada dos días, preferiblemente cada tres días o incluso con menos frecuencia.

30 En una realización preferida, las formas farmacéuticas orales de la invención comprenderán además un antagonista opioide. Tales antagonistas se pueden seleccionar del grupo que comprende naltrexona, naloxona, nalmefeno, 35 nalfolina, nalbufina, naloxonazinen, metilnaltrexona, cetilciclazocina, norbinaltorfimina, naltrindol, 6-β-naloxol y 6-β-naltrexol o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

40 Se entiende que si en el contexto de la presente invención se hace referencia a un antagonista opioide, esto no solamente se refiere a la base libre sino también a las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, tales como las mencionadas para buprenorfina.

45 Un antagonista especialmente preferido es naloxona. De las sales de naloxona, puede ser preferible en particular el hidrocloruro de naloxona dihidrato en combinación con hidrocloruro de buprenorfina.

50 Las formas farmacéuticas de acuerdo con la invención comprenderán buprenorfina y el antagonista, que preferiblemente es naloxona, en una proporción en peso de 1:1 a 10:1. Se puede preferir una proporción en peso de 2:1 a 8:1, y se prefiere en particular una proporción en peso de 4:1.

55 Así, si una forma farmacéutica oral de acuerdo con la presente invención comprende, por ejemplo, 2 mg de hidrocloruro de buprenorfina, comprenderá aproximadamente 0,5 mg de naloxona. Si la forma farmacéutica comprende 0,4 mg de hidrocloruro de buprenorfina, comprenderá 0,1 mg de naloxona, y si la forma farmacéutica comprende 8 mg de hidrocloruro de buprenorfina comprenderá, p.ej., 2 mg de hidrocloruro de naloxona.

60 Así, una realización especialmente preferida se refiere a una forma farmacéutica oral que comprende buprenorfina, preferiblemente hidrocloruro de buprenorfina, y naloxona, preferiblemente hidrocloruro de naloxona, en la que la forma farmacéutica libera dichos agentes activos en menos de un minuto, preferiblemente en menos de treinta segundos y más preferiblemente en menos de diez segundos tras la aplicación sublingual de la forma farmacéutica.

65 Además, las formas farmacéuticas pueden proporcionar los valores preferidos de los parámetros farmacocinéticos C_{max} , y ABC₀₋₄₈ anteriormente mencionados.

Así, la persona experta en la técnica tendrá que asegurar que se usa una forma farmacéutica oral que, de hecho, es capaz de permitir la incorporación de cantidades suficientes de buprenorfina, y preferiblemente también de naloxona, y que al mismo tiempo se desintegra lo suficientemente rápido para liberar los agentes activos inmediatamente.

En una realización, se pueden usar materiales para la formación de películas que no son de gelatina, p.ej. películas de materiales de celulosa modificada como formas farmacéuticas. En este caso, se incorpora buprenorfina y opcionalmente antagonistas opioides tales como naloxona en la matriz de la película, y las películas así preparadas se pueden administrar de manera oral.

5 De acuerdo con este aspecto de la invención, los ingredientes activos se pueden disolver en un sistema hidrófilo, orgánico para formar una disolución o dispersión homogénea. La disolución o dispersión se puede aplicar después a una o más superficies de una película polimérica que no es de gelatina, p.ej. una película de éter de celulosa seco, lo que da como resultado que el/los ingrediente(s) activo(s) y/o la fase del vehículo líquido se transporten a través de 10 la superficie de la película "seca", lo que da como resultado una nueva composición de película.

El sustrato de la película puede permanecer completamente intacto o relativamente inalterado físicamente inmediatamente tras el proceso de incorporación. Sin embargo, se puede convertir en cualquier forma o tamaño 15 de una forma farmacéutica unitaria. De manera alternativa, el sustrato de la película se puede licuar o disolver parcialmente o completamente durante el proceso de incorporación, pero no obstante finalmente formará una única película discreta, después de endurecerse. Las películas según este aspecto de la invención están constituidas en general de uno o más polímero o polímeros solubles que se degradarán de otra manera en el sitio de liberación deseado tras la administración en la boca, p.ej. administración sublingual, para proporcionar la liberación inmediata de los agentes activos. Las bases de películas de éter de celulosa adecuadas incluyen, p.ej., hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilmetylcelulosa (HEMC), hidroxietilcelulosa (HEC), metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa (CMC) y las sales y derivados de todos los materiales 20 anteriormente mencionados. Un éter de celulosa especialmente adecuado para la formación de la película es HPMC.

25 Se pueden añadir ingredientes opcionales que incluyen colorantes, emulsionantes, humectantes, y agentes antibloqueantes.

Una vez que se tiene una película basada en un éter de celulosa disponible, en la siguiente etapa se aplicará(n) 30 el/los ingrediente(s) activo(s) en una forma líquida a la película. Los medios adecuados de aplicación líquida al sustrato de película incluyen la extrusión, aplicación con rodillos, vertido, pulverización, pintura o aplicación rápida con pincel. Se pueden obtener detalles adicionales sobre la preparación de tales películas, p.ej., del documento WO 2005/079750 A2, que se incorpora en la presente memoria como referencia.

35 Otra tecnología posible para proporcionar las formas farmacéuticas anteriormente descritas de buprenorfina y preferiblemente naloxona se describen en el documento WO 03/030883. En esta última realización de la presente invención, una composición de administración de fármaco de película fina incluye (i) una matriz formadora de películas hidrosoluble fluida y (ii) el/los agente(s) activo(s) estacionado(s) uniformemente en ella. Opcionalmente, un agente enmascarador del sabor se puede revestir o asociar íntimamente con el/los agente(s) activo(s) para proporcionar un enmascaramiento del sabor de el/los agente(s) activo(s). La matriz formadora de películas hidrosoluble fluida junto con el/los agente(s) activo(s) se puede moldear hasta una película seca de menos de 40 alrededor de 380 micras de grosor, por ejemplo menos de 250 micras de grosor.

45 La matriz puede ser un material celulósico, una goma, una proteína, un almidón, un glucano y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, se puede usar la metilcelulosa anteriormente mencionada, HMC, HEC, HC, HPC, HPMC, HMPG, goma arábiga, goma de xantano, etc. Las películas se preparan según la tecnología habitual, y los agentes activos se desplazan sobre ella y en ella como se describe en el documento WO 03/030883.

50 Otra tecnología interesante se refiere a las formas de administración de fármacos de liberación inmediata como se describen en el documento WO 99/17744, que se incorpora también como referencia en la presente memoria ya que describe formas farmacéuticas orales de liberación rápida. La persona experta en la técnica entenderá que los procesos y formas farmacéuticas del documento WO 99/17744 se pueden usar para obtener las formas farmacéuticas anteriormente descritas de buprenorfina y preferiblemente también naloxona.

55 También se pueden usar, por supuesto, comprimidos de desintegración rápida que se desintegran tras entrar en contacto con la saliva, p.ej. bajo la lengua, tras la administración oral. Tales comprimidos de desintegración rápida se describen, p.ej., en el documento WO 99/44580, y son muy conocidos para la persona experta en la técnica.

60 Una tecnología especialmente interesante para las formas farmacéuticas de liberación rápida que se pueden usar para el propósito de la presente invención para proporcionar una forma farmacéutica oral de buprenorfina y preferiblemente un antagonista opioide tal como naloxona se puede tomar del documento WO 96/26720.

65 En ese documento se describe cómo el agente activo selegilina se formula en una forma farmacéutica de liberación rápida que se puede usar, p.ej., para la administración sublingual. El documento WO 96/26720 describe con detalle una "forma farmacéutica de dispersión rápida", y dicho término abarca todos los tipos de formas farmacéuticas que se describen en las patentes US 5.120.549, US 5.079.018, WO 93/12769, US 5.298.261 y WO 91/04757.

Como en el documento WO 96/26720 en el caso del agente activo selegilina, la presente invención contempla en particular el uso de formas farmacéuticas de dispersión rápida como se describen en la patente del R.U. número 1548022, es decir, una forma farmacéutica de dispersión rápida que comprende una red de el/los ingrediente(s) activo(s) y un vehículo hidrosoluble o dispersable en agua que es inerte hacia el ingrediente activo, y la red se ha obtenido sublimando el disolvente de una composición en estado sólido, y esa composición comprende el ingrediente activo y una disolución del vehículo en un disolvente.

Se prefiere que dicha composición de acuerdo con la invención se desintegre en uno a diez segundos, y en particular en dos a ocho segundos tras ser colocada en la cavidad oral, y en particular de manera sublingual.

La composición contendrá preferiblemente además del ingrediente activo, agentes formadores de matrices y componentes secundarios.

Los agentes formadores de matrices adecuados para el uso en este aspecto de la presente invención incluyen materiales procedentes de proteínas animales o vegetales, tales como gelatinas, dextrinas y proteínas de semillas de soja, trigo y psyllium, gomas tales como goma arábiga, guar, agar, y xantano, polisacáridos, alginatos, carboximetilcelulosas, carragenanos, dextrans, pectinas, polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, y complejos de polipéptido/proteína o polisacáridos tales como complejos gelatina-goma arábiga.

Otros agentes formadores de películas adecuados para el uso en la presente invención incluyen carbohidratos tales como manitol, dextrosa, lactosa, galactosa y trehalosa; carbohidratos cíclicos tales como ciclodextrina; sales inorgánicas tales como fosfato sódico, cloruro sódico y silicatos de aluminio; y aminoácidos que tienen de 2 a 12 átomos de carbono, tales como una glicina, L-alanina, ácido L-aspartíco, ácido L-glutámico, L-hidroxiprolina, L-isoleucina, L-leucina y L-fenilalanina.

Se pueden incorporar uno o más agentes formadores de matrices en la disolución o suspensión antes de la solidificación. El agente formador de matrices puede estar presente además de un tensioactivo o con la exclusión de un tensioactivo. Además de formar la matriz, el agente formador de matrices puede ayudar en el mantenimiento de la dispersión de cualquier ingrediente activo en la disolución o suspensión.

También se pueden incorporar en la composición componentes secundarios tales como conservantes, antioxidantes, tensioactivos, potenciadores de la viscosidad, agentes colorantes, agentes aromatizantes, modificadores del pH, edulcorantes o agentes enmascaradores del sabor. Los agentes colorantes adecuados incluyen óxidos de hierro rojos, negros y amarillos. Los agentes aromatizantes adecuados incluyen los aromas de menta, frambuesa, regaliz, naranja, limón, pomelo, caramel, vainilla, cereza y uva, y combinaciones de éstos. Los modificadores del pH adecuadas incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico y ácido maleico. Los edulcorantes adecuados incluyen aspartamo y taumatinia. Los agentes enmascaradores del sabor adecuados incluyen bicarbonato sódico, resinas de intercambio iónico, compuestos de inclusión de ciclodextrina, adsorbatos o compuestos activos microencapsulados.

Tales formas farmacéuticas de dispersión rápida que contienen buprenorfina y preferiblemente un antagonista opioide tal como naloxona se pueden obtener de forma similar como se describe en los documentos GB 1548022B o WO 96/26720, en particular en el Ejemplo 1 del segundo, que se incorporan en la presente memoria en su totalidad.

Una realización especialmente preferida de la presente invención se refiere a formas farmacéuticas que se producen de acuerdo con las indicaciones descritas en el documento WO 03/070227 A1.

Esta referencia de la técnica anterior describe preparaciones medicinales de tipo película u oblea con enmascaramiento del sabor. Se debe entender que las formas farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden ser preferiblemente tales preparaciones medicinales de tipo película u oblea, y el enmascaramiento del sabor es solamente una característica opcional.

Los vehículos de agentes activos planos que tienen una estructura de tipo película u oblea proporcionan diversas ventajas. Como consecuencia del bajo grosor en comparación con el área superficial, existe solamente una ruta de difusión corta si dicha forma farmacéutica se aplica, p.ej., en la mucosa de la cavidad oral. Esto conduce en general a una liberación muy rápida de los agentes activos que se pueden absorber entonces rápidamente, eficazmente y directamente por la mucosa de la cavidad oral y en particular de manera sublingual si el agente activo es absorbible por medio de esa vía. Así, en el caso de buprenorfina, tales formas farmacéuticas de tipo película u oblea muy planas son muy deseables ya que permitirán la provisión de una liberación inmediata del ingrediente activo, por lo que se minimizan los problemas de abuso hallados con las formulaciones de la técnica anterior.

Se han desarrollado vehículos de agentes activos planos para diferentes fines. Una de las referencias básicas de la técnica anterior en este contexto es el documento DE 27 46 414, en el que el agente activo, el agente aglutinante y los excipientes adicionales se procesan para proporcionar una forma farmacéutica en forma de filamento de tipo película.

Una de las ventajas de las formas farmacéuticas de tipo oblea como se describe en el documento WO 03/070227 A1 es que existe una correlación directa entre la cantidad del agente activo y la longitud de una cierta parte del filamento en vista del grosor, densidad y anchura homogéneas. Así, se puede obtener cierta dosis unitaria simplemente cortando la forma farmacéutica de tipo oblea en fragmentos de tamaños adecuados.

5 Tales formas farmacéuticas de tipo película u oblea de acuerdo con la presente invención se caracterizan porque comprenden una matriz que está formada por al menos un polímero formador de matrices y en la que están disueltos o dispersados de manera homogénea buprenorfina y preferiblemente un antagonista opioide tal como naloxona.

10 La matriz de desintegración rápida de las formas farmacéuticas de acuerdo con la invención comprende como una de sus sustancias básicas polímeros hidrosolubles o mezclas de tales polímeros. Preferiblemente, se usan polímeros sintéticos o parcialmente sintéticos o biopolímeros naturales que pueden formar películas y son hidrosolubles. Son especialmente adecuados para este fin los polímeros que se pueden seleccionar del grupo que comprende derivados de celulosa, poli(alcohol vinílico), poliacrilatos y polivinilpirrolidona.

15 Dentro de los derivados de celulosa, se puede usar hidroxipropilmetylcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, e hidroxipropilmetylcelulosa. También se pueden usar polisacáridos hidrosolubles procedentes de plantas o microbios. Los polisacáridos preferidos incluyen pululano, trantano, alginato, dextrina y pectinas.

20 También se pueden usar proteínas y preferiblemente gelatina u otras proteínas formadoras de geles. También se puede usar almidón y derivados de almidón, gelatina, polivinilpirrolidona, goma arábiga, pululano, acrilatos, poli(óxido de etileno) con atención particular en polyox 10, polyox 80, polyox 205, polyox 301, polyox 750 o copolímeros de éter metilvinílico y anhídrido de ácido maleico.

25 La persona experta en la técnica apreciará que el grado en el que se libera inmediatamente buprenorfina y opcionalmente un antagonista opioide tal como naloxona depende en parte del tipo de polímero formador de matrices elegido. Por ejemplo, una forma farmacéutica que usa poli(alcohol vinílico) como polímero formador de matrices se puede desintegrar más rápido que una forma farmacéutica que usa HPMC como polímero formador de matrices. El tiempo de desintegración se puede ajustar mezclando una combinación de diferentes polímeros en cantidades adecuadas.

30 La persona experta en la técnica también conoce agentes desintegrantes, que pueden "atraer" agua hacia la matriz, lo que disgrega las formas farmacéuticas. Así, tales agentes desintegrantes se pueden usar también para el ajuste del tiempo de desintegración.

35 Para permitir la absorción de buprenorfina a través de la mucosa de la boca, y en particular de manera sublingual, en una realización las formas farmacéuticas pueden usar además agentes que favorecen la absorción del agente activo, es decir, los denominados potenciadores de la permeabilidad.

40 Tales potenciadores de la permeabilidad se pueden seleccionar del grupo que comprende propanodiol, dexpantenol, y ácido oleico. Los potenciadores de la permeabilidad se pueden seleccionar también del grupo que comprende ácidos grasos saturados o insaturados, hidrocarburos, alcoholes grasos lineales o ramificados, sulfóxido de dimetilo, propilen glicol, decanol, dodecanol, 2-octildodecanol, glicerina, etanol u otros alcoholes.

45 Según una realización preferida, las formas farmacéuticas orales de tipo película u oblea de la presente invención se pueden desintegrar en presencia de la saliva, p.ej., en un segundo a tres minutos o en cinco segundos a un minuto o cinco segundos a treinta segundos.

50 Los tiempos de desintegración de las formas farmacéuticas orales de acuerdo con la invención se miden según la Farmacopea Europea, 4^a edición, 2002.

55 En el presente caso, en el que el agente activo buprenorfina se administra de manera sublingual, las formas farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden comprender además un excipiente que media en la adhesión a la mucosa respectiva. Los ejemplos de tales sustancias muco-adhesivas son, p.ej., poli(ácido acrílico), carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, metilcelulosa, ácido algínico, gelatina y goma arábiga.

60 El grosor de las formas farmacéuticas de tipo película u oblea de acuerdo con la invención puede ser en general de entre 5 µm y 10 mm, 30 µm y 2 mm, o 0,1 mm y 1 mm. Las formas farmacéuticas pueden ser redondas, ovaladas, elípticas, o pueden tener una forma triangular, cuadrangular, o multiangular. En general, la superficie de las formas farmacéuticas de acuerdo con la invención es plana.

65 Como se indicó anteriormente, la matriz de tipo película u oblea de las formas farmacéuticas de este aspecto de la invención comprende al menos un polímero formador de matrices. El/los polímero(s) formador(es) de matrices es/son un componente esencial de la matriz.

La cantidad de polímero en la matriz puede ser de entre aproximadamente un 3 % en peso y aproximadamente un 98% en peso, y preferiblemente entre un 7 y un 80 % en peso, y aún más preferiblemente entre un 20 y un 50% en peso, y los porcentajes en peso se basan en el peso total de las formas farmacéuticas.

- 5 Las propiedades mucoadhesivas, así como las propiedades de desintegración, están determinadas en gran medida por el tipo de polímero(s) formador(es) de matrices, así como por la cantidad relativa de el/los polímero(s) usado(s) en las formas farmacéuticas.
- 10 Además de los polímeros formadores de matrices, buprenorfina y opcionalmente un antagonista opioide, puede haber presentes excipientes adicionales en la matriz.
- Estos excipientes adicionales pueden ser agentes de relleno tales como SiO_2 , colorantes y pigmentos (tales como TiO_2), agentes desintegrantes, en particular aquellos que atraen agua (tales como Aerosil), agentes emulsionantes, 15 plastificantes, edulcorantes o agentes conservantes. Además, se pueden añadir excipientes auxiliares, tales como agentes estabilizantes o antioxidantes.
- 20 Si se debe obtener un efecto enmascarador del sabor, la forma farmacéutica de acuerdo con este aspecto de la invención puede comprender además un agente formador de dióxido de carbono que tras el contacto con la saliva desarrolla dióxido de carbono. Tales carbonatos se conocen bien en la técnica anterior de formulaciones efervescentes, e incluyen, p.ej., bicarbonato sódico, carbonato sódico, bicarbonato potásico o carbonato potásico. Para favorecer el desarrollo de CO_2 , se pueden añadir componentes ácidos tales como, p.ej., fosfato monosódico o disódico, tartrato sódico, ascorbato sódico, etc. Por supuesto también se puede usar ácido cítrico, ácido tartárico, 25 ácido adipínico, ácido ascórbico, ácido acético, ácido láctico, etc.
- 25 Así, una realización preferida de la invención se refiere a formas farmacéuticas orales de tipo película u oblea como se describieron anteriormente, que comprenden buprenorfina y opcionalmente un antagonista opioide tal como naloxona, y la forma farmacéutica oral tiene las características anteriormente descritas así como la cantidad de buprenorfina y del antagonista opcional, los parámetros farmacocinéticos C_{\max} y ABC_{0-48} y la liberación inmediata de 30 los agentes activos de la forma farmacéutica. La persona experta en la técnica sabrá cómo producir tales formas farmacéuticas de tipo película u oblea basándose en la información anteriormente mencionada. Esto se puede llevar a cabo mediante las tecnologías habituales de revestimiento con películas, procesos de extrusión, secado por nebulización, etc. Se pueden obtener más detalles del documento WO 03/070227.
- 35 La persona experta en la técnica conocerá también otras formas farmacéuticas que permiten la liberación inmediata del agente activo tras la administración sublingual, de forma que dicha tecnología de formulación se puede aplicar a buprenorfina y opcionalmente antagonistas opioides, que son preferiblemente naloxona.
- 40 En una realización adicional, la presente invención se refiere al uso de cualquiera de las formas farmacéuticas descritas anteriormente mencionadas que comprenden buprenorfina y opcionalmente un antagonista opioide, que es preferiblemente naloxona, para la fabricación de un medicamento para la terapia de sustitución de drogas. Las formas farmacéuticas descritas anteriormente también se pueden usar, por supuesto, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor. Así, las formas farmacéuticas se pueden usar en pacientes sin 45 tratamiento previo con opioides o pacientes que no son dependientes de los opioides para proporcionar un alivio rápido del dolor mediante la administración oral, preferiblemente sublingual, de las preparaciones.
- 50 Por lo que respecta a la terapia de sustitución de drogas, la eficacia de las cantidades y parámetros farmacocinéticos anteriormente descritos de buprenorfina y opcionalmente naloxona se conocen de las preparaciones farmacéuticas Subutex® y Suboxone®. Por lo tanto, se puede asumir firmemente que se observará la misma eficacia en la terapia de sustitución de drogas con las preparaciones inventivas de la presente invención.
- 55 Una de las ventajas de las preparaciones de acuerdo con la presente invención se debe observar en el hecho de que, en vista de la liberación inmediata de buprenorfina, un drogadicto tendrá menor posibilidad de desviar de manera ilícita la forma farmacéutica, dado que en particular las formas farmacéuticas de tipo película u oblea se desintegrarán de manera inmediata tras entrar en contacto con la saliva durante la administración sublingual. Si se incluye un antagonista opioide tal como naloxona en la forma farmacéutica, se asegura además que se disminuirá de manera significativa el abuso parenteral de tales formas farmacéuticas disolviendo los agentes activos de las formas farmacéuticas de desintegración rápida.
- 60 En una realización adicional, la presente invención se refiere a un método de terapia de sustitución de drogas en drogadictos mediante la administración de una formulación farmacéutica como se describió anteriormente que libera inmediatamente buprenorfina y opcionalmente un antagonista opioide, que es preferiblemente naloxona, tras la administración oral, preferiblemente sublingual, a un paciente.
- 65 Una realización de la presente invención se refiere además a un método de tratamiento del dolor mediante la administración de una formulación farmacéutica como se describió anteriormente que libera inmediatamente

buprenorfina y opcionalmente un antagonista opioide, que es preferiblemente naloxona, tras la administración oral, preferiblemente sublingual, a un paciente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma farmacéutica oral que comprende al menos buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la forma farmacéutica libera sustancialmente toda la buprenorfina o dicha sal farmacéuticamente aceptable en menos de 2 minutos tras la aplicación oral, preferiblemente sublingual, de la forma farmacéutica.
- 10 2. Una forma farmacéutica oral según la reivindicación 1, en la que la forma farmacéutica libera sustancialmente toda la buprenorfina o dicha sal farmacéuticamente aceptable en menos de 1 minuto, y preferiblemente en menos de 30 segundos, tras la aplicación oral, preferiblemente sublingual, de la forma farmacéutica.
- 15 3. Una forma farmacéutica oral según la reivindicación 1 ó 2, en la que la forma farmacéutica comprende entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 12 mg, preferiblemente entre aproximadamente 0,4 mg y aproximadamente 10 mg o entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 8 mg de buprenorfina, o las cantidades equivalentes de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 20 4. Una forma farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la forma farmacéutica alcanza una Cmax media de entre aproximadamente 1,5 ng/ml y aproximadamente 2,25 ng/ml en caso de administrar 0,4 mg, una Cmax media de entre aproximadamente 2,5 ng/ml y aproximadamente 3,5 ng/ml en caso de administrar 8 mg o una Cmax media de entre aproximadamente 5,5 ng/ml y aproximadamente 6,5 ng/ml en caso de administrar 16 mg.
- 25 5. Una forma farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que se obtiene una Tmax media de aproximadamente 45 a aproximadamente 90 minutos tras la administración.
- 30 6. Una forma farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la forma farmacéutica comprende además un antagonista opioide, preferiblemente naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 35 7. Una forma farmacéutica oral según la reivindicación 6, en la que la forma farmacéutica comprende buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una proporción en peso de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 10:1, preferiblemente en una proporción en peso de entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 8:1, y más preferiblemente en una proporción en peso de aproximadamente 4:1.
- 40 8. Una forma farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la forma farmacéutica tiene una forma similar a una película u oblea de propiedades mucoadhesivas.
9. El uso de una forma farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.
10. El uso de una forma farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la fabricación de un medicamento para la terapia de sustitución de drogas.