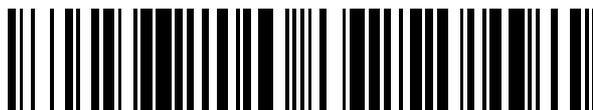


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 634**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2010 E 10740493 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2461795**

54 Título: **Composiciones para películas sublinguales y bucales**

30 Prioridad:

07.08.2009 US 537571

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

07.03.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MYERS, GARRY L.;
HILBERT, SAMUEL D.;
BOONE, BILL J.;
BOGUE, B. ARLIE;
SANGHVI, PRADEEP y
HARIHARAN, MADHUSUDAN**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 562 634 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 para películas sublinguales y bucales

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones, métodos de fabricación, productos y métodos de uso que se refieren a películas que contienen principios activos terapéuticos. La invención se refiere más particularmente a formas posológica de película autosostenibles que proporcionan una dosis terapéuticamente efectiva, que coincide esencialmente con la de las pastillas que contienen el mismo principio activo y que actualmente se encuentran en el mercado. Tales composiciones son particularmente útiles para tratar la dependencia de narcóticos mientras que proporcionan una adhesión bucal suficiente de la forma posológica.

10 Antecedentes de la tecnología relacionada

15 La administración oral de dos principios activos terapéuticos en una sola forma posológica puede ser compleja si la intención es hacer que se absorba un principio activo en el cuerpo y que el otro principio activo permanezca sustancialmente sin absorberse. Por ejemplo, un principio activo puede ser relativamente soluble en la boca a un pH y el otro principio activo puede ser relativamente insoluble al mismo pH. Además, la cinética de absorción de cada agente terapéutico puede ser sustancialmente diferente debido a la absorción diferente de las especies cargadas y no cargadas. Estos factores representan algunos de los retos en la coadministración apropiada de agentes terapéuticos.

20 La co-administración de agentes terapéuticos tiene muchas aplicaciones. Entre tales áreas de tratamiento se incluye el tratamiento de individuos que sufren de dependencia de narcóticos. Tales individuos tienen una tendencia a sufrir una seria dependencia física de los narcóticos que da lugar a efectos potencialmente peligrosos de abstinencia cuando el narcótico no se administra al individuo. A fin de ayudar a los individuos adictos a los narcóticos se conoce el suministro a un nivel reducido de un medicamento que proporciona un efecto de satisfacción de la urgencia del cuerpo por el narcótico, pero no suministra el "alto" efecto de la droga que se proporciona por el mal uso del narcótico. El medicamento suministrado puede ser un agonista o un agonista parcial que proporciona una sensación reducida y puede ayudar a disminuir la dependencia de la droga. Sin embargo, aun cuando estos medicamentos proporcionan
25 solamente un bajo nivel de efecto eufórico, aún son capaces de abusarse parenteralmente por parte de los individuos. En tales casos es deseable suministrar una combinación del medicamento con un segundo medicamento que puede disminuir la probabilidad de desviación y abuso del primer medicamento. Por ejemplo, se conoce proporcionar una dosis de un antagonista en combinación con el agonista o el agonista parcial. El antagonista narcótico se une a un receptor en el cerebro para bloquear el receptor por lo cual se reduce el efecto del agonista.

30 Una combinación de este tipo de medicamentos ácido es mercadeado bajo el nombre comercial Suboxone® como una píldora oralmente ingerible. Sin embargo, tales combinaciones en una forma de píldora tienen el potencial para abuso. En algunos casos, al paciente que le han suministrado el medicamento puede almacenar la píldora en su boca sin tragar la píldora, luego extraer más tarde el agonista de la píldora e inyectar la droga en el cuerpo de un individuo. Aunque ciertos antagonistas (tales como antagonistas altamente hidrosolubles) pueden usarse para ayudar a reducir la capacidad de separar el agonista, el potencial para abuso aún existe. Se desea suministrar una forma posológica que
35 no pueda retirarse fácilmente de la boca una vez haya sido administrada.

En la actualidad existe una necesidad de una forma posológica de película que pueda disolverse oralmente, que suministre los niveles de absorción deseados del agonista y el antagonista mientras proporciona un efecto adhesivo en la boca, que haga difícil retirarla una vez colocada en la boca y de esa manera que haga difícil el abuso del agonista.

40 Resumen de la invención

En una modalidad de la presente invención se proporciona una composición posológica de película que comprende:

- a. Una matriz polimérica de soporte;
- b. Una cantidad terapéuticamente efectiva de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- c. Una cantidad terapéuticamente efectiva de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
- 45 d. Un regulador de pH para suministrar un pH local de dicha composición de un valor suficiente para optimizar la absorción de dicha buprenorfina

en cuyo caso la composición tiene un pH local de 2 a 4.

En otra modalidad de la invención se proporciona la composición posológica de película para usar en el tratamiento de narcodedependencia de un usuario.

5 También se divulga un proceso para formar una composición posológica de película que incluye los pasos de: moldear una composición que forma película y la composición que forma película incluye: una matriz polimérica de soporte; una cantidad terapéuticamente efectiva de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; una cantidad terapéuticamente efectiva de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y un regulador de pH en una cantidad para suministrar un pH de la composición de un valor suficiente para optimizar la absorción de la buprenorfina y secar la composición que forma la película para formar una composición posológica de película autosostenible.

10 También se divulga una formulación de película que se disuelve oralmente y que incluye buprenorfina y naloxona, donde la formulación proporciona un perfil de plasma in vivo que tiene una C_{max} entre alrededor de 0.624 ng/ml y alrededor de 5.638 ng/ml para buprenorfina y un perfil de plasma in vivo que tiene una C_{max} entre alrededor de 41.04 pg/ml y alrededor de 323.75 pg/ml para naloxona.

Descripción detallada de las modalidades preferidas

Definiciones

15 Tal como se usa en la presente, el término C_{max} se refiere a la concentración de plasma máxima media después de administrar la composición a un sujeto humano. Tal como se usa también en la presente, el término AUC se refiere al área media debajo del valor de la curva de concentración de plasma-tiempo después de administrar las composiciones formadas en la presente. Tal como se describirá con mayor detalle más adelante, el término “optimizar la absorción” no se refiere a alcanzar la absorción máxima y más bien se refiere a alcanzar el nivel óptimo de absorción a un pH alrededor de 2 hasta alrededor de 4. La absorción “óptima” puede ser, por ejemplo, un nivel que proporciona una absorción bioequivalente a la administración de la píldora actualmente disponible de Suboxone®. Una C_{max} “óptima” de buprenorfina es de alrededor de 0.67 hasta alrededor de 5.36 mg/ml en caso de dosis desde 2-16 mg de buprenorfina a un pH dado. De manera similar, una AUC “óptima” de buprenorfina puede ser de alrededor de 7.43 hasta alrededor de 59.46 h*ng/ml en caso de dosificaciones desde 2-16 mg de buprenorfina a un pH dado. Tal como se describirá más detalladamente a continuación, se ha descubierto sorprendentemente que la absorción de un agonista particular, buprenorfina, puede proporcionar una solución óptima a un pH alrededor de 2-4 como también de alrededor de 5.5-6.5. De esta manera, puede “optimizarse” la absorción de buprenorfina suministrando un pH alrededor de 2-4 o alrededor de 5.5-6.5.

25 “Maximizar la absorción” se refiere a los valores de absorción in vivo máximos logrados a un pH alrededor de 4 hasta alrededor de 9.

30 El término “pH local” se refiere al pH de la región de la matriz soporte que rodea las inmediaciones del agente activo a medida que la matriz se hidrata y se disuelve, por ejemplo, en la boca del usuario.

35 “Inhibir” la absorción de un principio activo significa lograr un estado de ionización del principio activo tan completo como sea posible, de modo que poco o nada del principio activo sea absorbible de forma medible. Por ejemplo, a un pH de 3-3.5, la C_{max} de un principio activo tal como naloxona para dosis de 0.5 mg a 4.0 mg varía desde 32.5 a 260 pg/ml, y una AUC de naloxona para dosis de 0.5 mg a 4.0 mg varía desde 90.55 a 724.4 h*pg/ml. Se entiende que a un pH menor que 3.0, se esperaría más ionización y de esta manera daría lugar a una absorción más baja.

40 El término “bioequivalente” significa obtener de 80% a 125% de los valores de C_{max} y AVC para un principio activo dado en un producto diferente. Por ejemplo, si se suponen valores de C_{max} y AUC de buprenorfina para una píldora de Suboxone® disponible en el comercio (que contiene 2 mg de buprenorfina y 0.5 mg de naloxona) de 0.780 ng/ml y 6.789 h*ng/ml, respectivamente, un producto bioequivalente tendría una C_{max} de buprenorfina en el intervalo de 0.624-0.975 ng/ml, y un valor de AUC de buprenorfina de 5.431-8.486 h*ng/ml.

45 Se entenderá que el término “película” incluye películas delgadas y láminas, en cualquier forma, incluyendo la forma rectangular, cuadrada u otra forma deseada. Las películas descritas en la presente pueden ser de cualquier espesor y tamaño deseados, tales que puedan ponerse en la cavidad oral del usuario. Por ejemplo, las películas pueden tener un espesor relativamente delgado desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 10 mils, o pueden tener un espesor un poco más grueso desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30 mils. Para algunas películas, el espesor puede ser aún mayor, es decir mayor que aproximadamente 30 mils. Las películas pueden estar en una sola capa o pueden ser de múltiples capas, incluidas las películas laminadas.

50 Las películas que se disuelven oralmente por lo general caen en tres clases principales: de rápida disolución, de moderada disolución y de lenta disolución. Las películas de rápida disolución generalmente se disuelven en la boca en aproximadamente 1 segundo hasta aproximadamente 30 segundos. Las películas de moderada disolución generalmente se disuelven en la boca en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 minutos y las películas de lenta disolución generalmente se disuelven en la boca en más de 30 minutos. Las películas de rápida disolución pueden consistir de polímeros hidrofílicos con bajo peso molecular (es decir, polímeros que tienen un peso molecular entre aproximadamente 1000 a 9000, o polímeros que tienen un peso molecular de hasta 200,000). En contraste, las

películas de rápida disolución generalmente tienen polímeros con alto peso molecular (es decir, que tienen un peso molecular de millones).

5 Las películas de moderada disolución tienden a estar entre las películas de rápida y de lenta disolución. Las películas de moderada disolución se disuelven más bien rápido pero tienen también un buen nivel de mucoadhesión. Las películas de moderada disolución también son flexibles, pueden mojarse rápidamente y normalmente no son irritantes para el usuario. Para la presente invención es preferible usar películas que estén entre las categorías de rápida disolución y moderada disolución. Tales películas de moderada disolución proporcionan una velocidad de disolución bastante rápida, de la manera más deseable entre aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 20 minutos mientras que proporcionan un nivel de mucoadhesión aceptable de modo que la película no pueda retirarse fácilmente una vez se coloca en la cavidad oral del usuario.

10 Las películas descritas en la presente pueden incluir uno o más agonistas o agonistas parciales usados para el tratamiento de drogadicción. Tal como se usa en la presente, el término "agonista" se refiere a una sustancia química que es capaz de suministrar una actividad o respuesta fisiológica en el cuerpo del usuario. Las películas descritas en la presente pueden incluir además uno o más antagonistas. Tal como se usa en la presente, el término "antagonista" se refiere a cualquier sustancia química que actúa dentro del cuerpo del usuario para reducir la actividad fisiológica de otra sustancia química. En algunas modalidades, un antagonista usado en la presente puede actuar para reducir y/o bloquear la actividad fisiológica del agonista. Los principios activos pueden ser hidrosolubles o pueden ser hidroinsolubles. Tal como se usa en la presente, el término "hidrosoluble" se refiere a sustancias que pueden disolverse, al menos parcialmente, en un solvente que incluye pero no se limita a agua. El término "hidrosoluble" no significa necesariamente que la sustancia puede disolverse 100% en el solvente. El término "hidroinsoluble" se refiere a sustancias que no pueden disolverse en un solvente que incluye, pero no se limita a, agua. Los solventes pueden incluir agua o, como alternativa, pueden incluir otros solventes polares, ellos solos o en combinación con agua.

Películas

25 Se divulgan métodos para tratar narcodependencia en un individuo; más específicamente, el tratamiento de dependencia opioide en un individuo mientras se usa una formulación y administración que impide el mal uso del narcótico. En la actualidad, el tratamiento de dependencia opioide es auxiliado por la administración de Suboxone®, que es una píldora que puede disolverse oralmente. Esta píldora suministra una combinación de buprenorfina (un agonista opioide) y naloxona (un antagonista opioide). Por lo tanto, la presente invención proporciona un método de tratamiento de narcodependencia suministrando una dosis de película oralmente soluble, que proporciona un efecto bioequivalente a la Suboxone®. La dosis de película proporciona preferiblemente adhesión bucal mientras se encuentra en la boca del usuario, lo cual hace difícil retirarla después de su colocación.

30 La composición de dosis de película incluye preferiblemente una matriz polimérica de soporte. Cualquier matriz polimérica de soporte deseada puede usarse siempre que sea oralmente soluble. Deseablemente, la dosis debe tener suficiente bioadhesión para no retirarse fácilmente y debe formar una estructura similar a un gel cuando se administra. Las películas que pueden consumirse oralmente son preferiblemente de moderada disolución en la cavidad oral y particularmente adecuadas para entregar los principios activos aunque las composiciones de liberación rápida y de liberación sostenida también están contempladas entre las diversas modalidades.

35 Las películas usadas en los productos farmacéuticos pueden producirse por una combinación de al menos un polímero en un solvente que opcionalmente incluye otros materiales de carga conocidos en la técnica. El solvente puede ser agua, un solvente orgánico polar que incluye, pero no se limita a etanol, isopropanol, acetona o cualquier combinación de los mismos. En algunas modalidades, el solvente puede ser un solvente orgánico no polar, tal como cloruro de metileno. La película puede prepararse utilizando un método seleccionado de fundición o deposición y un proceso de secado controlado. Por ejemplo, la película puede prepararse por medio de procesos de secado controlado que incluyen aplicación de calor y/o energía de radiación a la matriz de película mojada para formar una estructura visco-elástica, controlando de esta manera la uniformidad de contenido de la película. Tales procesos están descritos con mayor detalle en la solicitud de patente estadounidense, comúnmente cedida, No. 10/074,272, presentada el 14 de febrero de 2002 y publicada como publicación de patente estadounidense No. 2003/0107149 A1. Como alternativa, las películas pueden ser extrudidas tal como se describe en la solicitud estadounidense, comúnmente cedida, No. 10/856,176, presentada el 28 de mayo de 2004 y publicada como publicación de patente estadounidense No. 2005/0037055 A1.

40 El polímero incluido en las películas puede ser hidrosoluble, capaz de hincharse en agua, hidroinsoluble o una combinación de polímeros hidrosolubles, hidroinsolubles o capaces de hincharse en agua. El polímero puede incluir celulosa o un derivado de celulosa. Los ejemplos específicos de polímeros hidrosolubles útiles incluyen, pero no se limitan a poli(óxido de etileno), pululano, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico, alginato de sodio, polietilenglicol, goma xantano, goma tragacanto, goma guar, goma de acacia, goma arábiga, poli(ácido acrílico), copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de carboxivinilo, almidón, gelatina y combinaciones de los mismos. Ejemplos específicos de polímeros hidroinsolubles útiles incluyen, pero no se limitan a etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa,

ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos. Para dosificaciones más altas puede ser deseable incorporar un polímero que proporcione un alto nivel de viscosidad comparada con dosificaciones más bajas.

5 Tal como se usa en la presente, la expresión "polímero hidrosoluble" y las variantes de la misma se refieren a un polímero hidrosoluble, al menos parcialmente, y de manera deseable completamente o predominantemente hidrosoluble, o que absorbe agua. A los polímeros que absorben agua con frecuencia se refieren como polímeros capaces de hincharse en agua. Los materiales útiles con la presente invención pueden ser hidrosolubles o capaces de hincharse en agua a temperatura ambiente y a otras temperaturas tales como temperaturas que exceden la temperatura ambiente. Además, los materiales pueden ser hidrosolubles o capaces de hincharse en agua a presiones inferiores a la presión atmosférica. De modo deseable, los polímeros hidrosolubles son hidrosolubles o capaces de hincharse en agua que tienen al menos 20% en peso de absorción de agua. Los polímeros capaces de hincharse en agua que tienen un 25 % en peso o más de absorción de agua también son útiles. En algunas modalidades, las películas formadas a partir de tales polímeros hidrosolubles pueden ser suficientemente hidrosolubles para disolverse al contacto con los fluidos corporales.

15 Otros polímeros útiles para incorporación a las películas incluyen polímeros, copolímeros, polímeros en bloque biodegradables y combinaciones de los mismos. Se entiende que el término "biodegradable" pretende incluir materiales que se degradan químicamente en sentido opuesto a materiales que se destruyen físicamente (es decir, materiales bioerosionables). Entre los polímeros útiles conocidos o clases de polímeros que cumplen los criterios anteriores se encuentran: poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico) (PLA), polidioxanos, polioxalatos, poli(α-ésteres), poli anhídridos, poliacetatos, policaprolactonas, poli(ortoésteres), poliaminoácidos, poliaminocarbonatos, poliuretanos, 20 policarbonatos, poliamidas, poli(alquilcianoacrilatos), y mezclas y copolímeros de los mismos. Polímeros útiles adicionales incluyen estéreo-polímeros de ácido L- y D-láctico, copolímeros de bis(p-carboxifenoxi) propano y ácido sebácico, copolímeros de ácido sebácico, copolímeros de caprolactona, copolímeros de poli (ácido láctico)/poli (ácido glicólico)/polietilenglicol, copolímeros de poliuretano y poli (ácido láctico), copolímeros de poliuretano y poli (ácido láctico), copolímeros de α- aminoácidos, copolímeros de α-aminoácidos y ácido caproico, copolímeros de α-bencil glutamato y polietilenglicol, copolímeros de succinato y poli(glicoles), polifosfaceno, polihidroxi-alcanoatos y mezclas de los mismos. Se contemplan sistemas binarios y ternarios.

25 Otros polímeros específicos útiles incluyen aquellos comercializados bajo las marcas comerciales Medisorb y Biodel. Los materiales de Medisorb se comercializan por la Dupont Company de Wilmington, Delaware y por lo general se identifican como un "copolímero de lactida/glicolida" que contienen "ácido propanoico, 2-hidroxi-polímero con hidroxipolímero con ácido hidroxiacético." Cuatro de estos polímeros incluyen lactida/glicolida 100L, que se cree es 100% de glicolida que tiene un punto de fusión dentro del intervalo de 338°-347°F (170°-175°C); lactida/glicolida 100L, que se cree que es 100% de glicolida con un punto de fusión dentro del intervalo de 437°-455°F (225°-235°C); lactida/glicolida 85/15, que se cree es 85% de lactida y 15% de glicolida con un punto de fusión dentro del intervalo de 338°-347°F (170°-175° C); y lactida/glicolida 50/50, que se cree es un copolímero de 50% lactida y 50% de glicolida con un punto de fusión dentro del intervalo de 338°-347°F (170°-175°C).

35 Los materiales de Biodel representan una familia de diversos polianhídridos que difieren químicamente.

Aunque puede usarse una variedad de diferentes polímeros, se desea seleccionar polímeros que proporcionan propiedades mucoadhesivas a la película, como también una velocidad deseada de disolución y/o desintegración. En particular, el lapso de tiempo por el cual se desea mantener la película en contacto con el tejido de la mucosa depende del tipo de principio activo contenido en la composición. Algunos principios activos pueden requerir solamente unos pocos minutos para liberarse a través del tejido de la mucosa, mientras que otros principios activos pueden requerir hasta varias horas o incluso más tiempo. Por consiguiente, en algunas modalidades pueden usarse uno o más polímeros hidrosolubles, como los descritos antes, para formar la película. En otras modalidades, sin embargo, puede ser deseable usar combinaciones de polímeros hidrosolubles y polímeros que pueden hincharse en agua, 45 hidroinsolubles y/o biodegradables, tal como se han suministrado antes. La inclusión de uno o más polímeros que son capaces de hincharse en agua, hidroinsolubles y/o biodegradables puede proporcionar películas con velocidades más bajas de disolución o desintegración que las películas formadas a partir de polímeros hidrosolubles solamente. Como tales, las películas pueden adherirse al tejido de la mucosa por períodos más largos de tiempo, hasta varias horas, lo cual puede ser deseable para administración de ciertos componentes activos.

50 De manera deseable, la dosificación de película individual tiene un tamaño pequeño que se encuentra entre aproximadamente 0.5-1 pulgada por aproximadamente 0.5-1 pulgada. De la manera más preferible, la dosificación de película es de aproximadamente 0.75 pulgadas x 0.5 pulgadas. La dosificación de película debe tener buena adhesión cuando se coloca en la cavidad bucal o en la región sublingual del usuario. Además, la dosificación de película debe dispersarse y disolverse a una velocidad moderada, de la manera más deseable se dispersa durante aproximadamente 1 minuto y se disuelve durante aproximadamente 3 minutos. En algunas modalidades, la dosificación de película puede ser capaz de dispersarse y disolverse a una velocidad entre aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1.5 minutos.

55 Por ejemplo, en algunas modalidades las películas pueden incluir poli (óxido de etileno) solamente o en combinación con un segundo componente de polímero. El segundo polímero puede ser otro polímero hidrosoluble, un polímero capaz

de hincharse en agua, un polímero hidrosoluble, un polímero biodegradable o cualquier combinación de los mismos. Los polímeros hidrosolubles adecuados incluyen, sin limitación, cualquiera de aquellos proporcionados antes. En algunas modalidades, el polímero hidrosoluble puede incluir polímeros celulósicos hidrofílicos, tales como hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilmetilcelulosa. De acuerdo con algunas modalidades, el poli (óxido de etileno) puede estar en el intervalo desde aproximadamente 20% a 100% en peso en el componente de polímero, más específicamente alrededor de 30% hasta alrededor de 70% en peso e incluso más específicamente cerca de 40% a cerca de 60% en peso. En algunas modalidades, en la película a base de poli (óxido de etileno) también pueden incluirse uno o más polímeros capaces de hincharse en agua, hidrosolubles y/o biodegradables. Puede emplearse cualquiera de los polímeros capaces de hincharse en agua, hidrosolubles o biodegradables suministrados antes. El segundo componente de polímero puede emplearse en cantidades de aproximadamente 0% hasta aproximadamente 80% en peso en el componente de polímero, más específicamente alrededor de 30% hasta alrededor de 70% en peso e incluso más específicamente en alrededor de 40% hasta alrededor de 60% en peso.

El peso molecular del poli (óxido de etileno) también puede variarse. En algunas modalidades puede desearse poli (óxido de etileno) de alto peso molecular, tal como de aproximadamente 4 millones, para incrementar la mucoadhesividad de la película. En algunas otras modalidades, el peso molecular puede estar en un rango desde aproximadamente 100,000 hasta 900,000, más específicamente desde aproximadamente 100,000 hasta 600,000 e incluso más específicamente desde aproximadamente 100,000 hasta 300,000. En algunas modalidades puede ser deseable combinar poli (óxido de etileno) de alto peso molecular (600,000 a 900,000) con poli (óxido de etileno) de bajo peso molecular (100,000 a 300,000) en el componente de polímero.

A las películas también puede adicionarse una variedad de materiales de carga y componentes opcionales. Estos pueden incluir, sin limitación: surfactantes; plastificantes; polialcoholes; agentes antiespumantes, tales como compuestos que contienen silicón que promueven una superficie más lisa de la película liberando oxígeno desde la película; geles termo-endurecibles tales como pectina, carragenano y gelatina, los cuales ayudan a mantener la dispersión de los componentes; compuestos de inclusión tales como ciclodextrinas y moléculas enjauladas; agentes colorantes y saborizantes. En algunas modalidades, en la película pueden incluirse más de un componente activo.

En las películas pueden incluirse aditivos. Ejemplos de clases de aditivos incluyen excipientes, lubricantes, agentes reguladores de pH, estabilizantes, propelentes, pigmentos, colorantes, materiales de carga, voluminizadores, edulcorantes, saborizantes, fragancias, modificadores de liberación, adyuvantes, plastificantes, aceleradores de flujo, desmoldantes, polioles, agentes de granulación, diluyentes, aglutinantes, reguladores de pH, absorbentes, agentes de deslizamiento, adhesivos, anti-adherentes, acidulantes, suavizantes, resinas, demulcentes, solventes, surfactantes, emulsionantes, elastómeros y mezclas de los mismos. Estos aditivos pueden adicionarse con el ingrediente activo por los ingredientes activos.

Aditivos útiles incluyen, por ejemplo, gelatina, proteínas vegetales tales como proteínas de girasol, proteínas de soya, proteínas de semilla de algodón, proteínas de maní, proteínas de semilla de uva, proteínas de suero, aislados de proteína de suero, proteínas de sangre, proteínas de huevo, proteínas acriladas, polisacáridos hidrosolubles tales como alginatos, carragenanos, goma guar, agar-agar, goma xantano, goma Gellan, goma arábiga y gomas relacionadas (goma ghatti, goma karaya, goma tragacanto), pectina, derivados hidrosolubles de celulosa: alquilocelulosas, hidroxialquilcelulosas e hidroxialquiloalquilcelulosas, tales como metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, ésteres de celulosa y ésteres de hidroxialquilcelulosa tales como acetato ftalato de celulosa (CAP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); carboxialquilcelulosas, carboxialquiloalquilcelulosas, ésteres de carboxialquilcelulosa tales como carboximetilcelulosa y sus sales de metal alcalino; polímeros sintéticos hidrosolubles tales como poli (ácidos acrílicos) y poli(acrilatos), poli (ácidos metacrílicos) y polimetacrilatos, poli(acetatos de vinilo), alcoholes polivinílicos, poli (acetato-ftalatos de vinilo) (PVAP), polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de PVY/acetato de vinilo y poli (ácidos crotónicos); también son adecuados gelatina ftalada, succinato de gelatina, gelatina reticulada, goma laca, derivados químicos hidrosolubles de almidón, acrilatos dimetacrilatos catiónicamente modificados que tienen, por ejemplo, un grupo amino terciario o cuaternario tal como el grupo dietilaminoetilo, el cual puede cuaternizarse si se desea; y otros polímeros similares.

Extensores de este tipo pueden adicionarse opcionalmente en cualquier cantidad deseada, de manera deseable en el intervalo de hasta aproximadamente 80%, de modo deseable alrededor de 3% a 50% y de modo más deseable dentro del intervalo de 3% a 20% con base en el peso de todos los componentes de la película.

Otros aditivos pueden ser agentes de flujo y opacificantes tales como los óxidos de magnesio, aluminio, silicio, titanio, etc., de modo deseable en un intervalo de concentración aproximado de 0.02% hasta aproximadamente 3% en peso y de modo deseable alrededor de 0.02% hasta alrededor de 1 % con base en el peso de todos los componentes de la película.

Otros ejemplos de aditivos son plastificantes que incluyen poli (óxidos de alquileo) tales como polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polietilen-propilenglicoles, plastificantes orgánicos de pesos moleculares bajos tales como glicerina, monoacetato, diacetato o triacetato de glicerina, triacetina, polisorbato, alcohol cetílico, propilenglicol, sorbitol, dietilsulfosuccinato de sodio, citrato de trietilo, citrato de trimetilo y similares, adicionados en concentraciones en el

intervalo de aproximadamente 0.5% hasta aproximadamente 30%, y deseablemente en el intervalo de aproximadamente 0.5% hasta aproximadamente 20% con base en el peso del polímero.

5 Pueden adicionarse otros compuestos para mejorar las propiedades de textura del material de almidón tales como grasas animales o vegetales, deseablemente en su forma hidrogenada, especialmente aquellos que son sólidos a temperatura ambiente. Estas grasas tienen deseablemente un punto de fusión de 50 °C o superior. Se prefieren triglicéridos con ácidos grasos de C₁₂, C₁₄, C₁₆, C₁₅, C₂₀ y C₂₂. Estas grasas pueden adicionarse solas sin adicionar extensores o plastificantes y pueden ventajosamente adicionarse solas o conjuntamente con mono- y/o diglicéridos o fosfátidos, especialmente lecitina. Los mono- y diglicéridos se derivan deseablemente de los tipos de grasas descritos antes, es decir con ácidos grasos de C₁₂, C₁₄, C₁₆, C₁₅, C₂₀ y C₂₂.

10 Las cantidades totales usadas de las grasas, mono-, diglicéridos y/o lecitinas son de hasta 5% y preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0.5% hasta aproximadamente 2% en peso de la composición total de la película.

Además, puede ser útil adicionar dióxido de silicio, silicato de calcio o dióxido de titanio en una concentración de aproximadamente 0.02% hasta aproximadamente 1 % en peso de la composición total. Estos compuestos actúan como agentes de flujo y opacificantes.

15 La lecitina es un agente activo de superficie para usar en las películas descritas en la presente. La lecitina puede incluirse en la materia prima en una cantidad desde aproximadamente 0.25% hasta aproximadamente 2.00% en peso. Otros agentes activos de superficie, es decir surfactantes, incluyen pero no se limitan a alcohol cetílico, sulfato laurilo de sodio, los Spans™ y Tweens™ que se encuentran disponibles en el comercio en ICI Americas, Inc. También son útiles los aceites etoxilados que incluyen aceites de ricino etoxilados tales como Cremofor® EL el cual se encuentra disponible comercialmente en BASF. Carbowax™ es otro modificador más que es muy útil en la presente invención. Tweens™ o 20 combinaciones de agentes activos de superficie también pueden usarse para lograr el balance hidrofílico-lipofílico deseado ("HLB"). Sin embargo, la presente invención no requiere el uso de un surfactante y las películas o las composiciones formadoras de película de la presente invención pueden estar esencialmente libres de un surfactante mientras que aún proporcionan las características de uniformidad deseables de la presente invención.

25 Otros ingredientes incluyen aglutinantes que contribuyen a facilitar la formación y la calidad general de las películas. Ejemplos no limitantes de aglutinantes incluyen almidones, almidones pregelatinizados, gelatina, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, poli(acrilamidas), poliviniloxazolidona y alcoholes polivinílicos.

30 Otros aditivos potenciales incluyen agentes que aumentan la solubilidad tales como sustancias que forman compuestos de inclusión con componentes activos. Tales agentes pueden ser útiles en el mejoramiento de propiedades de principios activos insolubles y/o inestables. En general, estas sustancias son moléculas con forma de dona o rosquilla, que tienen cavidades internas hidrófugas y exteriores hidrofílicas. Los principios activos insolubles y/o inestables pueden caber dentro de la cavidad hidrófuga produciendo de esta manera un complejo de inclusión el cual es hidrosoluble. Por consiguiente, la formación del complejo de inclusión permite que principios activos muy insolubles y/o inestables se disuelvan en agua. Un ejemplo particularmente deseable de tales agentes son ciclodextrinas que son carbohidratos 35 cíclicos derivados de almidón. Sin embargo, otras sustancias similares también son consideradas dentro del alcance de la presente invención.

40 Agentes colorantes adecuados incluyen colores para alimentos, medicamentos y cosméticos (FD&C por food, drug y cosmetic), colores de medicamentos y cosméticos (D&C), o colores externos de medicamentos y cosméticos (Ext. D&C). Estos colores son tintes, sus lacas correspondientes y determinados colorantes naturales y derivados. Las lacas son tintes absorbidos sobre hidróxido de aluminio.

Otros ejemplos de colorantes incluyen tintes azoicos conocidos, pigmentos orgánicos o inorgánicos o colorantes de origen natural. Se prefieren pigmentos inorgánicos tales como los óxidos de hierro o titanio y estos óxidos se adicionan en concentraciones en el rango de aproximadamente 0.001 hasta aproximadamente 10%, y preferiblemente alrededor de 0.5 hasta aproximadamente 3%, con base en el peso de todos los componentes.

45 Los saborizantes pueden elegirse de líquidos saborizantes naturales y sintéticos. Un listado ilustrativo de tales agentes incluye aceites volátiles, aceites saborizantes sintéticos, compuestos aromáticos saborizantes, aceites, líquidos, resinas oleosas o extractos derivados de plantas, hojas, flores, frutos, tallos y combinaciones de los mismos. Un listado representativo, no limitante de ejemplos incluye aceites de menta, cacao y aceites cítricos tales como de limón, naranja, uva, lima y toronja y esencias frutales que incluyen manzana, pera, melocotón, uva, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, 50 piña, albaricoque u otros sabores frutales.

Otros saborizantes útiles incluyen aldehídos poliésteres tales como benzaldehído (cereza, almendra), citral, es decir alfacitral (limón, lima), neral, es decir beta-citral (limón, lima), decanal (naranja, limón), aldehídos de C-8 (frutas cítricas), aldehídos de C-9 (frutas cítricas), aldehídos de C-12 (frutas cítricas), tolil- aldehído (cereza, almendra), 2,6-dimetiloctanol (fruta verde) y 2-dodecenal (cítricos, mandarina), combinaciones de los mismos y similares.

Los edulcorantes pueden elegirse de la siguiente lista no limitante: glucosa (jarabe de maíz), dextrosa, azúcar invertido, fructosa y combinaciones de los mismos; sacarina y sus diversas sales tales como sales de sodio; edulcorantes de dipéptido tales como aspartame; compuestos de dihidrocalcona, glicirrizina; *Stevia Rebaudiana* (glucósido de esteviol); derivados de cloruro de sacarosa tales como sucralosa; alcoholes de azúcar tales como sorbitol, manitol, xilitol y similares. También se contemplan hidrolizados de almidón hidrogenado y el edulcorante sintético 3,6-dihidro-6-metil-1-1-1,2,3-oxatiazin-4-ona-:2,2-dióxido, particularmente la sal de potasio (acesulfame-K), y sales de sodio y calcio del mismo, y edulcorantes intensivos naturales tal como Lo Han Kuo. También pueden usarse otros edulcorantes.

Con las películas también pueden usarse componentes antiespumantes y/o des-espumantes. Estos componentes ayudan a retirar aire, como el aire atrapado, de las composiciones formadoras de película. Tal aire atrapado puede conducir a películas no uniformes. La simeticona es un agente antiespumante y/o des-espumante. La presente invención, sin embargo, no está limitada y pueden usarse de manera adecuada otros agentes antiespumantes y/o des-espumantes.

Como un material relacionado, la simeticona y los agentes relacionados pueden emplearse para propósitos de densificación. Más específicamente, tales agentes pueden facilitar la remoción de espacios vacíos, aire, humedad y componentes similares no deseados, de esta manera proporcionando películas más densas y por lo tanto más uniformes. Los agentes o componentes que realizan esta función pueden denominarse agentes de densificación o densificantes. Tal como se ha descrito antes, el aire atrapado o los componentes no deseados pueden conducir a películas no uniformes.

La simeticona se usa por lo general en el campo médico como un tratamiento para gas o cólicos en bebés. La simeticona es una mezcla de polímeros lineales de siloxanos, completamente metilados, que contienen unidades de repetición de polidimetilsiloxano, el cual se estabiliza con unidades extremas de bloqueo de trimetilsiloxi, y dióxido de silicio. Usualmente contiene 90.5-99% de polimetilsiloxano y 4-7% de dióxido de silicio. La mezcla es un fluido gris, translúcido, viscoso que es hidroinsoluble.

Cuando se dispersa en agua, la simeticona se propaga a través de la superficie formando una película delgada de tensión superficial baja. De esta manera, la simeticona reduce la tensión superficial de las burbujas de aire localizadas en la solución, tales como burbujas de espuma, provocando su colapso. La función de la simeticona imita la acción dual de aceite y alcohol en agua. Por ejemplo, en una solución oleosa todas las burbujas de aire atrapadas ascienden a la superficie y se disipan más rápida y fácilmente porque un líquido oleoso tiene una densidad más ligera en comparación con una solución de agua. Por otra parte, se sabe que una mezcla de alcohol/agua reduce la densidad de agua así como también disminuye la tensión superficial del agua. Luego, todas las burbujas de aire atrapadas dentro de esta solución de mezcla también se disiparán fácilmente. Una solución de simeticona proporciona estas dos ventajas. Reduce la energía superficial de todas las burbujas de aire que están atrapadas dentro de la solución acuosa así como también reduce la tensión superficial de la solución acuosa. Como resultado de esta única funcionalidad, la simeticona tiene una propiedad antiespumante excelente que puede usarse para procesos fisiológicos (antigás en el estómago) así como también para cualquier proceso externo que requiera la remoción de burbujas de aire de un producto.

A fin de impedir la formación de burbujas de aire en las películas, el paso de mezclado puede realizarse al vacío. Sin embargo, tan pronto se completa el paso de mezclado y la solución de película vuelve a las condiciones atmosféricas normales, se reintroducirá aire en la mezcla o entrará en contacto con la mezcla. En muchos casos, dentro de la solución viscosa polimérica quedarán atrapadas nuevamente diminutas burbujas de aire. La incorporación de simeticona en la composición formadora de película reduce sustancialmente o elimina la formación de burbujas de aire.

La simeticona puede adicionarse a la mezcla formadora de película como un agente antiespumante en una cantidad de aproximadamente 0.01 por ciento en peso hasta aproximadamente 5.0 por ciento en peso, de modo más deseable de aproximadamente 0.05 por ciento en peso hasta aproximadamente 2.5 por ciento en peso y del modo más deseable desde aproximadamente 0.1 por ciento en peso hasta aproximadamente 1.0 por ciento en peso.

Cualquier otro componente opcional descrito en la patente estadounidense, cedida de manera común, No. 7,425,292 y solicitud estadounidense No. 10/856,176, a las cuales nos referimos antes, también puede incluirse en las películas descritas en la presente.

Cuando la forma posológica incluye al menos un antagonista, puede desearse controlar la liberación del antagonista para retrasar o prevenir completamente la liberación del antagonista de la dosificación cuando se toma oralmente. De modo deseable, la forma posológica es una composición de película autosostenible que se coloca en la cavidad oral del usuario. En una forma posológica que va a colocarse en la cavidad oral se desea absorber el agonista de modo bucal, de modo que proporcione integración rápida del agonista al cuerpo del usuario. Al mismo tiempo puede desearse prevenir o reducir la absorción de cualquier antagonista de modo bucal, lo cual permite de esta manera que el antagonista se trague y se destruya en el estómago. La reducción de la absorción de un antagonista puede lograrse por medios físicos, tal como encapsulando el antagonista en un material que bloquea la absorción. Sin embargo, se desea reducir la absorción del antagonista por medios químicos, como controlando el pH local de la dosificación.

Se ha encontrado que controlando el pH local de la forma posológica puede controlarse la liberación y/o la absorción de los principios activos. Por ejemplo, en una dosificación que incluye una cantidad de un agonista, el pH local puede controlarse a un nivel que maximiza su liberación y/o absorción en la cavidad oral del usuario. En dosificaciones que incorporan una cantidad de un agonista y una cantidad de un antagonista, el pH local puede controlarse a un nivel que maximiza la liberación y/o absorción del agonista mientras minimiza simultáneamente la liberación y/o absorción del antagonista.

La forma posológica incluye preferiblemente una combinación de un agonista parcial y un antagonista, mientras que la dosis tiene un pH controlado. En una modalidad, el agonista parcial puede incluir buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, mientras que el antagonista incluye naloxona o una sal terapéuticamente aceptable de la misma.

Tal como se ha discutido antes, el pH local de la dosificación se controla preferiblemente para proporcionar la liberación y/o absorción deseadas del agonista y antagonista. Se sabe que la buprenorfina tiene un pKa de aproximadamente 8.42, mientras que la naloxona tiene un pKa de aproximadamente 7.94. De acuerdo con la teoría de partición de pH, se esperaría que la saliva (que tiene un pH alrededor de 6,5) maximizara la absorción de ambos principios activos. Sin embargo, se ha descubierto de manera sorprendente por parte de los solicitantes que al regular el pH de la dosificación a un nivel de pH particular, pueden lograrse los niveles óptimos de absorción del agonista y del antagonista. De manera deseable, el pH local de una composición que incluye un agonista y el antagonista se encuentra entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4, y de la manera más deseable de 3 a 4. A este nivel de pH local se alcanza la absorción óptima del agonista y del antagonista. Tal como se describirá con mayor detalle en los ejemplos más adelante, controlar el pH local de las composiciones de película de la presente invención proporciona un sistema en el cual la liberación y/o la absorción deseadas de los componentes son bioequivalentes a aquellas de una píldora similar de Suboxone®.

En una modalidad, la forma posológica es una película autosostenible. En esta modalidad, la dosificación de la película incluye una matriz soporte de polímero, una cantidad terapéuticamente efectiva de buprenorfina, un agonista. El regulador de pH es preferiblemente capaz de suministrar un pH local de la composición dentro de un intervalo que proporciona el nivel deseado de absorción de la buprenorfina. La dosificación resultante es una composición de película que permite una liberación rápida y efectiva de buprenorfina en la cavidad oral del usuario. Al mismo tiempo, la composición de película tiene preferiblemente un perfil de adhesión suficiente para que la película no pueda retirarse fácilmente de la cavidad oral del usuario una vez se ha colocado en la cavidad. La liberación completa de la buprenorfina tiene lugar preferiblemente en menos de aproximadamente 30 minutos y permanece preferiblemente en la cavidad oral por al menos 1 minuto.

La buprenorfina se encuentra en combinación con naloxona (un antagonista) para reducir el efecto del agonista y, por lo tanto, ayudar en la reducción de la dependencia del narcótico. Por lo tanto, el agonista opioide (o agonista parcial) en la composición de la película se combina con un antagonista opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los principios activos pueden dispersarse en toda la dosis por separado o pueden combinarse conjuntamente y dispersarse en la dosis.

De modo deseable se controla el pH de la película que incluye un agonista y un antagonista mediante la inclusión de un regulador de pH. En películas de combinación de este tipo se ha descubierto que el pH local de la composición de película debe estar preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 4, y de manera más preferible aproximadamente 3 a aproximadamente 4 para proporcionar un producto bioequivalente a la píldora de Suboxone® disponible comercialmente. De la manera más preferible, el pH local de la composición de película es aproximadamente de 3.5. A este nivel de pH local se optimiza la absorción de la buprenorfina mientras que se inhibe la absorción de la naloxona.

La película puede contener cualquier nivel deseado de polímero formador de película autosostenible de modo que se suministra una composición de película autosostenible. En una modalidad, la composición de película contiene un polímero formador de película en una cantidad de al menos 25% en peso de la composición. El polímero formador de película puede estar presente, como una alternativa, en una cantidad de al menos 50% en peso de la composición. Tal como ya se explicó, pueden usarse según se desee polímeros formadores de película cualesquiera que impartan la mucoadhesión y la velocidad de disolución de película deseadas.

En la dosis puede incluirse cualquier nivel deseado de agonista y antagonista para proporcionar el efecto deseado. En una modalidad particular, la composición de película incluye alrededor de 2 mg hasta alrededor de 16 mg de agonista por dosis. De modo más deseable, la composición de película incluye cerca de 4 mg hasta cerca de 12 mg de agonista por dosis. La composición de película puede incluir cerca de 0.5 mg hasta cerca de 5 mg de agonista por dosis. Del modo más deseable, la composición de película incluye alrededor de 1 mg hasta alrededor de 3 mg de antagonista por dosis. Si a la película se incorpora un antagonista, la composición de película puede incluir el antagonista en una proporción de alrededor de 6:1 - 2:1 agonista a antagonista. Del modo más deseable, la composición de película tiene cerca de 4:1 agonista a antagonista por dosis. Por ejemplo, en una modalidad, la dosis incluye un agonista en una cantidad de alrededor de 12 mg e incluye un antagonista en una cantidad de alrededor de 3 mg.

Las composiciones de película contienen además deseablemente un regulador de pH para controlar el pH local de la composición de película. A la composición de película puede incorporarse cualquier nivel deseado de regulador de pH para proporcionar el nivel de pH local deseado. El regulador de pH se proporciona preferiblemente en una cantidad suficiente para controlar la liberación de la película y/o la absorción en el cuerpo por parte del agonista y el antagonista opcional. En una modalidad deseada, la composición de película incluye el regulador de pH en una proporción de regulador de pH a agonista en una cantidad de alrededor de 2:1 a alrededor de 1:5 (regulador de pH: agonista). El regulador de pH puede suministrarse como alternativa en una proporción de 1:1 de regulador de pH a agonista. Tal como ya se ha enunciado, la composición de película tiene preferiblemente un pH local de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 y del modo más preferible tiene un pH local de aproximadamente 3.5. Cualquier sistema regulador de pH puede usarse según se desee. En algunas modalidades, el regulador de pH puede incluir citrato de sodio, ácido cítrico y combinaciones de los mismos.

En esta modalidad, la composición de película resultante incluye una matriz de polímero, un agonista y un antagonista opcional, mientras que la composición de película tiene un pH local controlado al nivel deseado. El regulador de pH está presente preferiblemente en una cantidad para suministrar una absorción terapéuticamente adecuada del agonista, mientras simultáneamente se limita la absorción del antagonista. El control del pH local permite la liberación deseada y/o absorción deseada de los componentes y de esta manera proporciona una dosis más útil y efectiva.

La composición de dosis de película puede incluir una matriz polimérica de soporte, una cantidad terapéuticamente efectiva de agonista, una cantidad terapéuticamente efectiva de antagonista y un sistema de regulación de pH. El sistema de regulación de pH puede incluir un regulador de pH en adición a un solvente. El sistema de regulación de pH incluye deseablemente un nivel suficiente de regulador de pH para proporcionar un nivel de pH local deseado de la composición de dosis de película.

En adición a un nivel de pH local deseado, el regulador de pH tiene preferiblemente una capacidad reguladora de pH suficiente para mantener la ionización del antagonista durante el tiempo que la composición se encuentra en la cavidad oral de un usuario. Mantener la ionización del antagonista sirve para limitar la absorción del antagonista y de esa manera proporcionar el control deseado del antagonista. Mientras que la ionización del antagonista está limitada, la ionización del agonista puede no estar tan limitada. Como tal, la forma de dosis resultante proporciona absorción del agonista al usuario mientras que reduce y/o previene de manera suficiente la absorción del antagonista. Manteniendo el antagonista ionizado y el pH local en el pH óptimo, el antagonista tiene absorción limitada, si tiene alguna, pero aún está presente si el producto va a ser abusado o tomado por una ruta diferente de administración. Sin embargo, cuando se toma tal como se administra, el antagonista tiene poco efecto o ninguno en el bloqueo del agonista.

La composición de dosis de película que incluye un agonista puede configurarse para suministrar un perfil de plasma in vivo que tiene una concentración de plasma máxima media (Cmax) en un intervalo deseado. Los solicitantes han descubierto que al controlar la Cmax de la composición de película es posible controlar la absorción del principio activo (tal como un agonista) en el usuario. La composición de película resultante es más efectiva y adecuada para administrar a un usuario.

Como se ha explicado, la composición de dosis de película proporciona un resultado bioequivalente a un producto comercialmente disponible como Suboxone®. Tal como se explicará más en los ejemplos de abajo, el producto Suboxone®, comercialmente disponible, suministra diferentes niveles de absorción dependiendo de la cantidad de buprenorfina y naloxona administradas. La presente invención suministra de modo deseable un producto de película que proporciona liberación bioequivalente como la del producto Suboxone®. Así como con el producto Suboxone®, la buprenorfina puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 16 mg por dosis o, si se desea, alrededor de 4 mg hasta alrededor de 12 mg por dosis. Adicionalmente, la naloxona puede estar presente en cualquier cantidad deseada, preferiblemente en alrededor de 25% el nivel de buprenorfina. Por ejemplo, un producto de película según la invención puede tener 2 mg de buprenorfina y 0.5 mg de naloxona, 4 mg de buprenorfina y 1 mg de naloxona, 8 mg de buprenorfina y 2 mg de naloxona, 12 mg de buprenorfina y 3 mg de naloxona, 16 mg de buprenorfina y 4 mg de naloxona, o cantidades similares cualesquiera.

Se ha descubierto además que controlando el valor medio de área bajo la curva (AUC) de la composición de la película puede suministrarse una forma de dosis más efectiva. Tal como se describe con mayor detalle en los ejemplos de más abajo, la composición de película según la invención proporciona preferiblemente un valor de AUC tal que proporcione un resultado bioequivalente como el suministrado por la píldora comercialmente disponible de Suboxone®. En una modalidad, la composición de película puede incluir un valor medio de AUCinf alrededor de 6.8 h.ng/ml o mayor. Como alternativa, la composición de película puede incluir un valor medio de AUCinf aproximadamente de 6.8 h.ng/ml hasta aproximadamente 66 h.ng/ml.

Tal como se ha explicado antes, las composiciones de película incluyen naloxona, un antagonista. Cuando la composición de película incluye una combinación de agonista y antagonista, la composición de la película puede configurarse para proporcionar una Cmax particular y/o AUCinf para el antagonista. Por ejemplo, cuando a la composición de película se incorporan un agonista de buprenorfina y un antagonista de naloxona, la naloxona puede configurarse para proporcionar una Cmax menor que aproximadamente 400 pg/ml, menor que aproximadamente 318

pg/ml, menor que aproximadamente 235 pg/ml, menor que aproximadamente 92 pg/ml o menor que aproximadamente 64 pg/ml. En tales películas, la naloxona puede proporcionar un valor medio de AVCinf menor que aproximadamente 1030 h.ng/ml.

5 La composición de película puede prepararse para suministrar una Cmax y/o un valor de AUCinf deseados para cada uno del agonista y el antagonista. En una modalidad, la composición de película suministra un perfil de plasma in vivo que tiene una Cmax menor que aproximadamente 6.4 ng/ml para el agonista y un perfil de plasma in vivo que tiene una Cmax menor que aproximadamente 400 pg/ml para el antagonista. En tales modalidades, la formulación puede proporcionar un valor de AUCinf mayor que aproximadamente 6.8 h.ng/ml para el agonista. Si se desea, la formulación puede suministrar un valor de AUCinf menor que aproximadamente 1030 h.pg/ml para el antagonista. Tales composiciones pueden incluir el agonista y el antagonista en cualquier cantidad deseada y en una modalidad preferida la composición incluye cerca de 2 mg hasta cerca de 16 mg del agonista por dosis y alrededor de 0.5 mg hasta aproximadamente 4 mg del antagonista por dosis.

15 También se divulga un método para tratar narcodependencia en un paciente. En una modalidad, el paciente es dependiente de narcóticos opioides pero el paciente puede tener una dependencia de narcóticos no opioides. De modo deseable, el paciente se trata suministrando una dosis al paciente que proporciona una liberación efectiva de principios activos pero simultáneamente suministra una adhesión adecuada para que la dosis no pueda retirarse fácilmente. En un método de tratamiento se suministra una composición de película oralmente soluble a un paciente.

20 Para dependencia de opioides, el agonista es buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La composición de película incluye un regulador de pH en una cantidad suficiente para controlar el pH local de la composición de película. Puede utilizarse cualquier sistema regulador de pH que incluye el citrato de sodio, el ácido cítrico y combinaciones de los mismos.

25 La composición incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista para prevenir abuso del agonista. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un antagonista pretende referirse a una cantidad del antagonista que puede ser útil en desviar el abuso del agonista por parte de un usuario. El antagonista puede ser cualquier antagonista deseado y en una modalidad incluye naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La composición de película se administra preferiblemente a un paciente a través de la cavidad oral del paciente, pero puede administrarse por cualquier medio deseado. La composición de película oralmente soluble se deja disolver en la cavidad oral del paciente por un tiempo suficiente para liberar el o los principios activos en la misma. En algunas modalidades, la composición de película puede permanecer en la cavidad oral durante al menos 30 segundos y en algunas modalidades puede permanecer en la cavidad oral menos de 1 minuto. Después de que la composición de película se coloque en la cavidad oral del paciente, la película se adhiere preferiblemente de modo suficiente para hacer difícil su remoción. Después que la composición de película haya sido administrada al paciente, el o los principios activos se liberan de modo suficiente de la composición y se deja que tengan efecto sobre el paciente.

35 Las composiciones de película de la presente invención pueden formarse por medio de cualquier proceso deseado. Los procesos adecuados se describen en las patentes estadounidenses Nos. 7,425,292 y 7,357,891, cuyos contenidos completos se incorporan por referencia a la presente. En una modalidad, la composición de dosis de película se forma preparando primero una composición húmeda y la composición húmeda incluye una matriz polimérica de soporte, una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista y un regulador de pH en una cantidad suficiente para controlar el pH local de la composición a un nivel deseado. La composición húmeda se funde en una película y luego se seca de modo suficiente para formar una composición de película autosostenible. La composición húmeda puede fundirse en dosis individuales o puede fundirse en una lámina donde la lámina se corta luego en dosis individuales. El agonista puede ser un agonista parcial. Si se desea, la composición húmeda puede incluir una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista.

45 El agonista y el antagonista se seleccionan preferiblemente para tratar una narcodependencia particular. Para dependencia de opioides, por ejemplo, el agonista incluye buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma mientras que la antagonista incluye naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. El pH local de la composición de película se mantiene de modo deseable en alrededor de 2 hasta alrededor de 4.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Composición de películas de buprenorfina/naloxona a resistencias diferentes

50 Se prepararon tiras de película que incluyen una combinación de buprenorfina y naloxona. Se prepararon cuatro composiciones de película de resistencia diferente que incluyen una proporción de buprenorfina a naloxona de 16/4, 12/3, 8/2, y 2/0.5. Las composiciones se recopilan en la tabla 1 de abajo.

Tabla 1 - Composiciones diversas de dosis de película

Componentes	Fórmula unitaria de películas de buprenorfina/naloxona (mg por tira de película)			
	16/4	12/3	8/2	2/0.5
Componentes activos				
Buprenorfina HCl	17.28	12.96	8.64	2.16
Naloxona HCl Dihidrato	4.88	3.66	2.44	0.61
Componentes inactivos				
Poli(óxido de etileno), NF (PM 200,000)	27.09	20.32	13.55	--
Poli(óxido de etileno), NF (PM 100,000)	12.04	9.03	6.02	19.06
Poli(óxido de etileno), NF (PM 900,000)	4.82	3.62	2.41	2.05
Maltitol, NF	12.04	9.03	6.02	5.87
Sabor	6.0	4.5	3.0	2.4
Ácido cítrico, USP	5.92	4.44	2.96	2.96
HPMC	4.22	3.16	2.11	2.34
Ace-K	3.0	2.25	1.5	1.2
Citrato de sodio, anhidro	2.68	2.01	1.34	1.34
Colorante	0.03	0.02	0.01	0.01
Total (mg)	100	75	50	40

Ejemplo comparativo 2 - Estudios de absorción para productos de Suboxone®

- 5 Se prepararon productos diversos de película y de píldora para los datos de absorción que incluyen Cmax y niveles de absorción de AUC. Los productos ensayados incluyeron píldoras de Suboxone® hechas con 2 mg o con 16 mg de buprenorfina así como también con de 4.0 mg naloxona. Para píldoras con 16 mg de buprenorfina se combinaron conjuntamente dos píldoras de 8 mg de buprenorfina para suministrar el nivel de componentes de una píldora de 16 mg de buprenorfina. En casos en los que se evaluó una píldora de 12 mg de buprenorfina, esta dosis se obtuvo combinando una píldora de 8 mg de buprenorfina y dos píldoras de 2 mg de buprenorfina. Estos productos se evaluaron para los niveles de absorción con las cantidades listadas en la tabla 2 de abajo.

Tabla 2 - Datos de absorción para productos de Suboxone®

Muestra	C max	AUC
Buprenorfina (2 mg) Píldora de Suboxone®	0.780 ng/ml	6.789 h*ng/ml
Naloxona (0.5 mg) Píldora de Suboxone®	51.30 pg/ml	128.60 h*pg/ml
Buprenorfina (16 mg) Píldora de Suboxone®	4.51 ng/ml	44.99 h*ng/ml
Naloxona (4 mg) Píldora de Suboxone®	259.00 pg/ml	649.60 h*pg/ml

Usando los datos de la tabla 2, los datos de absorción para las píldoras de Suboxone® para otros niveles de buprenorfina y naloxona se describen en la tabla 2A de abajo.

- 15 Tabla 2A - Datos de absorción extrapolados para productos de Suboxone®

Muestra	C max	AUC
Buprenorfina (4 mg) Píldora de Suboxone®	1.35 ng/ml	12.25 h*ng/ml
Naloxona (1 mg) Píldora de Suboxone®	80.97 pg/ml	203 h*pg/ml
Buprenorfina (8 mg) Píldora de Suboxone®	2.29 ng/ml	23.17 h*ng/ml
Naloxona (2 mg) Píldora de Suboxone®	140.31 pg/ml	351.8 h*pg/ml
Buprenorfina (12 mg) Píldora de Suboxone®	3.23 ng/ml	34.08 h*ng/ml
Naloxona (3 mg) Píldora de Suboxone®	199.7 pg/ml	500.6 h*pg/ml

Ejemplo comparativo 3 -Evaluación de bioequivalencia de píldoras de Suboxone®

Usando los datos generados para píldoras de Suboxone® en la tabla 2 de arriba, se generan rangos de bioequivalencia aceptable para proporcionar un nivel de tratamiento equivalente al de la píldora de Suboxone®. Tal como se entiende en

la actualidad, un producto proporciona un efecto bioequivalente si suministra niveles de absorción entre aproximadamente 80% hasta aproximadamente 125% de la píldora de Suboxone®. La absorción en este intervalo se considera bioequivalente.

Tabla 3 - Intervalos de bioequivalencia aceptable para píldoras de Suboxone® (80 a 125%)

Descripción de muestra	C max	AUC
Buprenorfina 2 mg	0.624 a 0.975 ng/ml	5.431 a 8.486 h*ng/ml
Naloxona 0.5 mg	41.04 a 64.13 pg/ml	102.88 a 160.75 h*pg/ml
Buprenorfina 16 mg	3.608 a 5.638 ng/ml	35.992 a 56.238 h*ng/ml
Naloxona 4 mg	207.20 a 323.75 pg/ml	519.68 a 812.00 h*pg/ml

5

De esta manera, para considerarse bioequivalente a la tableta de Suboxone®, la Cmax de buprenorfina se encuentra entre aproximadamente 0.624 y 5.638, y la AUC de buprenorfina se encuentra entre aproximadamente 5.431 hasta aproximadamente 56.238. De manera similar, para considerarse bioequivalente a la píldora de Suboxone®, la Cmax de naloxona se encuentra entre aproximadamente 41.04 hasta aproximadamente 323.75, y la AUC de naloxona se encuentra entre aproximadamente 102.88 hasta aproximadamente 812.00.

10

Ejemplo 4 - Estudios de absorción para productos de película a pH 3.5

Se prepararon diversos productos de película y se ensayaron para datos de absorción, incluyendo Cmax y niveles de absorción de AUC. Los productos ensayados incluyeron tiras de película según la invención y las tiras de película tienen 2 mg o 16 mg de buprenorfina así como también 0.5 mg o 4.0 mg de naloxona. Estos productos se ensayaron para niveles de absorción con las cantidades listadas en la tabla 4 de abajo.

15

Tabla 4 - Datos de absorción para productos de película según la invención a pH 3.5

Muestra	C max	AUC
Buprenorfina (2 mg) Película sublingual	0.947 ng/ml	7.82 h*ng/ml
Naloxona (0.5 mg) Película sublingual	51.10 pg/ml	128.60 h*pg/ml
Buprenorfina (16 mg) Película sublingual	5.47 ng/ml	55.30 h*ng/ml
Naloxona (4 mg) Película sublingual	324.00 pg/ml	873.60 h*pg/ml

Como puede verse, en este experimento los valores para absorción de buprenorfina se evaluaron antes de manera directa en el intervalo de bioequivalencia. Por lo tanto, se determinó si las películas de la invención habían suministrado una absorción bioequivalente de buprenorfina a un pH local de 3.5 como la píldora comercialmente disponible de Suboxone®. Los valores para absorción de naloxona estuvieron muy cercanos al rango bioequivalente de Suboxone®. La absorción ligeramente superior de naloxona no se debió al pH local sino más bien a la cantidad de regulador de pH (capacidad reguladora tal como se discute en la solicitud). Esto se confirma por el hecho que la dosis inferior de 2/0.5 se encuentra en el intervalo para la naloxona y esto se debe a la mayor capacidad reguladora de pH para la dosis de 2/0.5, tal como se señala en la gráfica de capacidad reguladora.

20

25

Ejemplo 5 - Preparación de películas para estudio in vivo

Las dosis de película fueron preparadas para usarse en un estudio in vivo para determinar la biodisponibilidad de píldoras de buprenorfina/naloxona y formulaciones de película. Específicamente, las películas se ensayaron para determinar si la película suministra un efecto bioequivalente al de una formulación de píldora.

30

Se prepararon tres formulaciones de película que incluían 8 mg de buprenorfina y 2 mg de naloxona, cada una de las cuales fue regulada a un pH diferente. La primera película no incluía regulador de pH, y suministraba un pH local aproximadamente de 6.5. La segunda fue regulada a un nivel de pH local aproximadamente de 3-3.5. La tercera fue regulada a un valor de pH local aproximadamente de 5-5.5. Las formulaciones se describen en la tabla 5 de abajo.

Tabla 5 - Formulaciones de películas de ensayo a diversos niveles de pH

Componente	Formulación de ensayo comparativo 1 8 mg/2 mg pH = 6.5		Formulación de ensayo 2 8 mg/2 mg pH = 3-3.5		Formulación de ensayo comparativo 3 8 mg/2 mg pH = 5-5.5	
	%p/p	Mg/película	%p/p	Mg/película	%p/p	Mg/película
Buprenorfina HCl	21.61	8.64	17.28	8.64	17.28	8.64
Naloxona HCl Dihidrato	6.10	2.44	4.88	2.44	4.88	2.44
Polímero	5.05	2.02	4.82	2.41	4.82	2.41
Polímero	28.48	11.39	27.09	13.55	27.09	13.55
Polímero	12.65	5.06	12.04	6.02	12.04	6.02
Polímero	4.43	1.77	4.22	2.11	4.22	2.11
Edulcorante	12.65	5.06	12.04	6.02	12.04	6.02
Edulcorante	3	1.2	3	1.5	3	1.5
Sabor	6	2.4	6	3	6	3
Ácido cítrico	0	0	5.92	2.96	2.51	1.26
Citrato de sodio	0	0	2.68	1.34	6.08	3.04
FD&C yellow #6	0.025	0.01	0.03	0.02	0.03	0.02
Total	100	40	100	50	100	50

Ejemplo comparativo 6 - Análisis de absorción in vivo de película que tiene un pH de 6.5

5 Se analizó la composición de dosis de película de la película que tiene un pH local de 6.5. Específicamente, la formulación de prueba 1 comparativa, según se preparó en el ejemplo 5 se analizó in vivo para determinar la absorción de buprenorfina y de naloxona. La película comparativa se comparó con la absorción de buprenorfina y de naloxona proporcionada por una píldora de dosis (Suboxone®). La película de ensayo se comparó para determinar si suministraba un efecto bioequivalente al producto de la píldora.

10 Los resultados de la formulación comparativa de ensayo 1, la cual tenía un pH local aproximado de 6.5, tal como se comparó con una píldora de dosis, se describen en las tablas 6 y 7 de abajo.

Tabla 6 - Datos de absorción in vivo de buprenorfina para la formulación comparativa de ensayo 1

Parámetro	Suboxone® sublingual				Formulación de ensayo comparativo 1 (pH = 6.5)			
	n	Media	SD	CV%	n	Media	SD	CV%
Tmax (hr)	15	1.60	0.47	29.41	15	1.50	0.62	41.23
Cmax (ng/mL)	15	2.27	0.56 2	24.77	15	2.60	0.872	33.53
AUClast (h*ng/mL)	15	27.08	10.4 0	38.41	15	31.00	12.93	41.72
AUCinf (h*ng/mL)	15	29.58	11.1 5	37.68	15	33.37	13.88	41.61
T1/2 (hr)	15	44.76	20.8 6	46.60	15	40.73	14.93	36.66

Tabla 7 - Datos de absorción in vivo de naloxona para formulación comparativa de ensayo 1

Parámetro	Suboxone® sublingual				Formulación de ensayo comparativo 1 (pH = 6.5)			
	n	Media	SD	CV%	n	Media	SD	CV%
Tmax (hr)	15	0.90	0.23	25.32	15	0.68	0.18	25.75
Parámetro (pg/mL)	n	Media	SD	CV%	n	Media	SD	CV%
AUClast (h*pg/mL)	15	94.6	39.1	41.33	15	410	122	29.75
AUCinf (h*pg/mL)	15	297.1	120.7	40.62	15	914.8	158.1	17.29
T1/2 (hr)	15	306.1	122.6	40.06	15	924.2	158.8	17.18
T1/2 (hr)	15	6.62	2.60	39.26	15	6.86	2.08	30.27

5 Como puede verse, los datos in vivo indican que la buprenorfina se absorbe muy bien desde la formulación de película a un pH local de 6.5, y coincide de manera muy cercana con la absorción vista en la píldora de una dosis de Suboxone®. Sin embargo, la absorción también fue maximizada para la naloxona, lo cual era indeseable. Se determinó que una película que tiene una combinación de buprenorfina y naloxona y un pH local de 6.5 no suministró un efecto bioequivalente al de la píldora de Suboxone® tanto para buprenorfina como para naloxona.

Ejemplo comparativo 7 - Análisis de absorción in vivo de película que tiene un pH de 5-5.5

10 Después de determinar la absorción de buprenorfina y naloxona en película que tiene un pH local de 6.5, se analizó una composición de dosis de película de una película que tiene un pH local de 5-5.5. Específicamente, la formulación comparativa de ensayo 3, tal como se prepara en el ejemplo 5, fue analizada in vivo para determinar la absorción de buprenorfina y de naloxona. Las películas comparativas se compararon con la absorción de buprenorfina y ofnaloxona suministrada por la tableta de una dosis de Suboxone®. La película de ensayo se comparó para determinar si suministraba un efecto bioequivalente al de la tableta de Suboxone®.

Los resultados de la formulación comparativa de ensayo 3, que tenía un pH local aproximadamente de 5-5.5, tal como se compara con la tableta de Suboxone®, se describen en las tablas 8 y 9 de abajo.

15 Tabla 8 - Datos de absorción in vivo de buprenorfina para la formulación comparativa de ensayo 3

Parámetro	Suboxone® sublingual				Formulación de ensayo comparativo 3 (pH = 5-5.5)			
	n	Media	SD	CV%	n	Media	SD	CV%
Tmax (hr)	15	1.60	0.47	29.41	14	1.50	0.43	28.50
Cmax (ng/mL)	15	2.27	0.562	24.77	14	3.47	1.57	45.40
AUClast (h*ng/mL)	15	27.08	10.40	38.41	14	33.25	16.01	48.16
AUCinf (h*ng/mL)	15	29.58	11.15	37.68	13	38.34	15.38	40.13
T1/2 (hr)	15	44.76	20.86	46.60	13	41.71	17.70	42.42

Tabla 9 - Datos de absorción in vivo de naloxona para la formulación de ensayo comparativo 3

Parámetro	Suboxone® sublingual				Formulación de ensayo comparativo 3 (pH = 5-5.5)			
	n	Media	SD	CV%	n	Media	SD	CV%
Tmax (hr)	15	0.90	0.23	25.32	14	0.98	0.62	63.51
Cmax (pg/mL)	15	94.6	39.1	41.33	14	173	84.5	48.79
AUClast (h*pg/mL)	15	297.1	120.7	40.62	14	455.2	195.5	42.94
AUCinf (h*pg/mL)	15	306.1	122.6	40.06	13	474.4	203.1	42.81
T1/2 (hr)	15	6.62	2.60	39.26	13	9.45	6.90	73.00

20 Como puede verse, los datos in vivo indicaron que la absorción de buprenorfina se incrementó a medida que disminuía el nivel de pH local. Parecía que al disminuir el pH local de 6.5 a 5.5, la absorción de buprenorfina se iba moviendo a un nivel más allá de aquel de la tableta de una dosis. Adicionalmente, los valores de naloxona no suministraron un resultado bioequivalente al de la tableta de una dosis. De esta manera se determinó que la película que tenía un pH local de 5.5 no suministró un resultado bioequivalente al de la tableta de Suboxone® tanto para buprenorfina como para naloxona.

25 Se notó que al reducir el pH local de la película a un nivel de 5.5, se proporcionaría un nivel incrementado de absorción de buprenorfina. De esta manera, puede ser deseable regular el pH de una composición de película incorporando la buprenorfina misma a un nivel de aproximadamente 5.5 para suministrar una absorción incrementada.

Ejemplo 8 - Análisis de absorción in vivo de una película que tiene un pH de 3-3.5

30 Después de determinar la absorción de buprenorfina y naloxona en películas que tienen un pH local de 6.5 y 5.5, se analizó una composición de dosis de película de una película que tiene un pH local aproximadamente de 3-3.5. Se supuso que la absorción de buprenorfina continuaría incrementándose tal como se había demostrado a un pH local de 5.5. De esta manera se supuso que a un pH local de 3.5, la película no sería bioequivalente a la de la píldora.

Específicamente, la formulación de ensayo 2 tal como se preparó en el ejemplo 5 fue analizada in vivo para determinar la absorción de buprenorfina y de naloxona. Las películas comparativas fueron comparadas con la absorción de buprenorfina y de naloxona suministrada por la píldora de una dosis de Suboxone®. La película de ensayo fue comparada para determinar si suministraba un efecto bioequivalente al del producto de la píldora.

5 Los resultados para la formulación de ensayo 2 que tenía un pH local aproximadamente de 3-3.5, al compararse con la píldora de Suboxone®, se describen en las tablas 10 y 11 de abajo.

Tabla 10 - Datos de absorción in vivo de buprenorfina para la formulación de ensayo 2

Parámetro	Suboxone® sublingual				Formulación de ensayo2 (pH = 3-3.5)			
	n	Media	SD	CV%	n	Media	SD	CV%
Tmax (hr)	15	1.60	0.47	29.41	14	1.68	0.58	34.68
Cmax (ng/mL)	15	2.27	0.562	24.77	14	2.68	0.910	33.99
AUClast (h*ng/mL)	15	27.08	10.40	38.41	14	29.73	12.05	40.54
AUCinf (h*ng/mL)	15	29.58	11.15	37.68	14	31.45	12.98	41.26
T1/2 (hr)	15	44.76	20.86	46.60	14	30.03	13.95	46.46

Tabla 11 - Datos de absorción in vivo de naloxona para la formulación de ensayo 2

Parámetro	Suboxone® sublingual				Formulación de ensayo2 (pH = 3-3.5)			
	n	Media	SD	CV%	n	Media	SD	CV%
Tmax (hr)	15	0.90	0.23	25.32	14	0.84	0.19	22.19
Cmax (pg/mL)	15	94.6	39.1	41.33	14	130	72.9	56.04
AUClast (h*pg/mL)	15	297.1	120.7	40.62	14	362.2	155.9	43.03
AUCinf (h*pg/mL)	15	306.1	122.6	40.06	12	350.4	142.3	40.61
T1/2 (hr)	15	6.62	2.60	39.26	12	8.07	4.75	58.84

10

Como puede verse, los datos in vivo indicaron que la absorción de buprenorfina era sustancialmente bioequivalente a la de una píldora de una dosis cuando el pH local de la composición de película se reducía a aproximadamente 3-3.5. Este resultado fue sorprendente ya que no parecía seguir la teoría de partición del pH. Además, a un pH local de aproximadamente 3-3.5, se vio que la absorción de naloxona era sustancialmente bioequivalente a la de una píldora de una dosis.

15

De esta manera, se determinó que el producto de película que incluía buprenorfina y naloxona a un pH local de 3-3.5 era sustancialmente bioequivalente a aquél de la píldora de una dosis de Suboxone®.

Ejemplo 9 - Valores normalizados para naloxona en películas y píldoras

20 Se prepararon y se analizaron diversas composiciones de película que incluían buprenorfina y naloxona en dosis de 8/2 mg y 2/0.5 mg y que tenían valores diferentes de pH local desde 6.5 hasta 3.5. Los datos se normalizaron y se compararon con los de la tableta de una dosis. Los resultados se describen en la tabla 12 de abajo.

Tabla 12 - Valores normalizados para película de naloxona en comparación con la píldora

pH	Dosis (mg) de Buprenorfina /Naloxona	AUC (Normalizada)	Cmax	Mg de Ácido cítrico	Proporción Ácido cítrico (mg)/Naloxona (mg)
6.5 ^a	8/2	3.02	4.33	1.34	0.67
5.5 ^a	8/2	1.55	1.83	1.34	0.67
3.5	8/2	1.14	1.37	1.34	0.67
3.5	2/0.5	0.98	0.90	1.34	2.68
5.5 ^a	2/0.5	1.41	1.41	1.34	2.68

^a: ejemplos comparativos

25 Los datos indican que no sólo el pH local es de importancia significativa sino que la cantidad de regulador de pH presente en la fórmula también es importante. El mejoramiento de la dosis de 8/2 a la dosis de 2/0.5 (a un pH local de 3.5) demuestra esta importancia. La dosis de 8/2 tiene una proporción de regulador de pH/naloxona de 0.67, y esta

dosis proporcionó resultados bioequivalente aceptables al límite. En contraste, la dosis de 2/0.5 tiene una proporción de regulador de pH/naloxona de 2.68, y proporciona un valor de absorción más bioequivalente que la dosis de 8/2.

5 De hecho, los datos muestran que la dosis de 2/0.5 a un pH local de 3.5 tenía una absorción bucal incluso más baja que la de la píldora de una dosis tal como se ve a partir de los valores normalizados para la AUC y la Cmax. Esto demuestra que ocurre incluso menos absorción de la naloxona para la formulación de película a un pH local de 3.5 que la formulación de la píldora. Dada la meta de reducir la absorción de naloxona, parece que el producto de película con pH regulado a un pH local de 3.5 con una proporción de regulación de regulador de pH/naloxona de 2.68 proporciona resultados aún mejores que la formulación de la píldora de Suboxone®.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de dosis de película que comprende:
 - a. Una matriz polimérica de soporte;
 - b. Una cantidad terapéuticamente efectiva de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
 - 5 c. Una cantidad terapéuticamente efectiva de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
 - d. Un regulador de pH en una cantidad para proporcionar un pH local de dicha composición de un valor suficiente para optimizar la absorción de dicha buprenorfinaen cuyo caso la composición tiene un pH local de 2 a 4.
2. La composición de dosis de película de la reivindicación 1, en la cual la composición tiene un pH local de 3 a 4.
- 10 3. La composición de dosis de película de la reivindicación 1, en la cual la composición tiene un pH local de aproximadamente 3.5.
4. La composición de dosis de película de la reivindicación 1, en la cual dicha matriz polimérica de soporte comprende al menos un polímero en una cantidad de al menos 25% en peso de dicha composición.
- 15 5. La composición de dosis de película de la reivindicación 1, en la cual dicho regulador de pH está presente en una cantidad de aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 1:5 en peso de regulador de pH a buprenorfina.
6. La composición de dosis de película de la reivindicación 1, en la cual dicha matriz polimérica de soporte comprende al menos un polímero formador de película autosostenible.
7. La composición de dosis de película de la reivindicación 1, en la cual la matriz polimérica de soporte comprende poli (óxido de etileno) sólo o en combinación con un segundo componente de polímero.
- 20 8. La composición de dosis de película de la reivindicación 7, en la cual el segundo polímero comprende un polímero celulósico hidrofílico, por ejemplo hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilmetilcelulosa.
9. La composición de dosis de película de la reivindicación 1, en la cual el peso molecular del poli (óxido de etileno) se encuentra en el intervalo de 100,000 a 900,000, más específicamente alrededor de 100,000 a 600,000, e incluso más específicamente alrededor de 100,000 a 300,000.
- 25 10. La composición de dosis de película de la reivindicación 1, en la cual la relación de peso de buprenorfina a naloxona es aproximadamente de 6: 1 a 2: 1, por ejemplo aproximadamente 4: 1.
11. La composición de dosis de película de la reivindicación 1, en la cual dicha buprenorfina está presente en una cantidad de aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 16 mg por dosis.
- 30 12. La composición de dosis de película de la reivindicación 1, en la cual la buprenorfina está presente en una cantidad de aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 16 mg por dosis; y en la cual la naloxona está presente en una cantidad aproximadamente de 25% del nivel de buprenorfina, por ejemplo, 2 mg de buprenorfina y 0.5 mg de naloxona, 4 mg de buprenorfina y 1 mg de naloxona, 8 mg de buprenorfina y 2 mg de naloxona, 12 mg de buprenorfina y 3 mg de naloxona, o 16 mg de buprenorfina y 4 mg de naloxona.
- 35 13. La composición de dosis de película de la reivindicación 1, en la cual dicho regulador de pH comprende citrato de sodio, ácido cítrico y combinaciones de los mismos.
14. La composición de dosis de película de la reivindicación 1, en la cual dicho regulador de pH comprende ácido acético, acetato de sodio y combinaciones de los mismos.
15. La composición de dosis de película de la reivindicación 1, en cuyo caso la composición es una película autosostenible que comprende:
 - 40 a. Una matriz polimérica de soporte;
 - b. Una cantidad terapéuticamente efectiva de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
 - c. Una cantidad terapéuticamente efectiva de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

d. Un regulador de pH en una cantidad para proporcionar un pH local de dicha composición de un valor suficiente para optimizar la absorción de dicha buprenorfina, en cuyo caso:

la composición tiene un pH local de 2 a 4, opcionalmente alrededor de 3.5;

5 la matriz polimérica comprende un polímero formador de película en una cantidad de al menos 25% en peso de la composición;

el regulador de pH comprende citrato de sodio, ácido cítrico y combinaciones de los mismos; y

la proporción de peso de buprenorfina : naloxona es de 6:1 a 2:1, por ejemplo alrededor de 4:1.

16. La composición de dosis de película de la reivindicación 1, en cuyo caso la composición comprende la formulación número (i), (ii), (iii) o (iv):

Componentes	Fórmula unitaria de películas de buprenorfina/naloxona (mg)			
	(i)	(ii)	(iii)	(iv)
Número de formulación	(i)	(ii)	(iii)	(iv)
Proporción de buprenorfina/naloxona	16/4	12/3	8/2	2/0.5
Componentes activos				
Buprenorfina HCl	17.28	12.96	8.64	2.16
Naloxona HCl Dihidrato	4.88	3.66	2.44	0.61
Componentes inactivos				
Poli(óxido de etileno), NF (PM 200,000)	27.09	20.32	13.55	--
Poli(óxido de etileno), NF (PM 100,000)	12.04	9.03	6.02	19.06
Poli(óxido de etileno), NF (PM 900,000)	4.82	3.62	2.41	2.05
Maltitol, NF	12.04	9.03	6.02	5.87
Sabor	6.0	4.5	3.0	2.4
Ácido cítrico, USP	5.92	4.44	2.96	2.96
HPMC	4.22	3.16	2.11	2.34
Acesulfamo-K	3.0	2.25	1.5	1.2
Citrato de sodio, anhidro	2.68	2.01	1.34	1.34
Colorante	0.03	0.02	0.01	0.01
Total (mg)	100	75	50	40

10

17. Una composición de dosis de película de cualquiera de las reivindicaciones precedentes para usarse en el tratamiento de narcodependencia de un usuario.

15

18. La composición de dosis de película para el uso tal como se reivindica en la reivindicación 17, en cuyo caso dicha composición de dosis de película se administra a un usuario a través de administración bucal, administración sublingual y combinaciones de las mismas.

19. La composición de dosis de película para el uso tal como se reivindica en la reivindicación 17, en cuyo caso dicha composición de dosis de película permanece en la cavidad oral del usuario por un período de al menos 1 minuto.

20. La composición de dosis de película para el uso tal como se reivindica en la reivindicación 17, en cuyo caso dicha composición de dosis de película permanece en la cavidad oral del usuario por un período de hasta 3 minutos.

20

21. La composición de dosis de película para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, en cuyo caso la narcodependencia es una dependencia de opioides.