

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 628**

51 Int. Cl.:

**A61J 1/03** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

**B65D 75/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.05.2008 PCT/GB2008/001659**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2008 WO08152347**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2008 E 08750593 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2155139**

54 Título: **Empaque para comprimidos medicinales**

30 Prioridad:

**13.06.2007 GB 0711376**

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

**25.07.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CAIRNS, GRAHAM;  
DAVIS, JOHN, ALFRED y  
HYDE, NEIL**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 626 628 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

Empaque para comprimidos medicinales

- 5 Esta invención se refiere a un empaque para comprimidos medicinales, en particular a un empaque para comprimidos medicinales que contienen buprenorfina o una sal o éster de esta, como el, o un, ingrediente activo.
- 10 Los productos existentes que contienen clorhidrato de buprenorfina son TEMGESIC (marca registrada), SUBUTEX (marca registrada) y SUBOXONE (marca registrada); productos que se venden para el tratamiento del dolor moderado a severo o para el tratamiento de la adicción a opiáceos. TEMGESIC y SUBUTEX contienen clorhidrato de buprenorfina como único ingrediente activo; SUBOXONE contiene clorhidrato de buprenorfina y naloxona, como ingredientes coactivos.
- 15 En el documento núm. WO 2005/117838 se expone que el clorhidrato de buprenorfina muestra degradación en condiciones ácidas o alcalinas y puede degradarse por oxidación.
- 20 Un intento de estabilizar la buprenorfina se proporciona en el documento núm. US 6,365,596, que describe composiciones farmacéuticas que contienen buprenorfina y al menos un antioxidante en una relación molar, antioxidante a buprenorfina, en el intervalo de 1:1 a 3:1. También se menciona en el documento núm. US 6,365,596 que la estabilidad se mejora cuando se evita la presencia de iones magnesio y polivinilpirrolidona.
- 25 En la invención del documento núm. WO 2005/117838 la mejora consiste en estabilizar la buprenorfina mediante el uso de una concentración más baja de un antioxidante, en comparación con el documento núm. US 6,365,596 (preferentemente una relación molar antioxidante:buprenorfina de 1:1000-1:10), y un agente quelante (preferentemente 0,01-5 % en peso).
- 30 Resulta indeseable tener que usar una gran cantidad de un antioxidante (según el documento núm. US 6,365,596), o un antioxidante y un agente quelante juntos (según el documento núm. WO 2005/117838), con el fin de estabilizar la buprenorfina y/o sus sales o ésteres.
- 35 La SUBOXONE, EPAR, EMEA, 2006, describe datos de estabilidad en tres lotes de comprimidos sublinguales de Suboxone (8 mg/2 mg y 2 mg/0,5 mg) empacados bajo atmósfera de nitrógeno. Suboxone se empacó en empaques tipo burbuja de nailon/aluminio/PVC.
- "Pharmaceutical Blister Packaging, Part I, Rationale and Materials"; Pilchik; Pharmaceutical Technology; nov. 2000, páginas 68-77, describe las configuraciones básicas del empaque tipo burbuja, que incluye los componentes del empaque tipo burbuja tales como la película conformadora, el material de tapa, el recubrimiento termosellado y la tinta de impresión.
- 40 La materia que no está comprendida en el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la invención que se reivindica actualmente. En un primer aspecto de la presente invención se proporciona un empaque tipo burbuja impermeable al agua y al oxígeno, que encierra una atmósfera inerte que contiene los comprimidos medicinales, en donde los comprimidos contienen buprenorfina o una sal o éster de esta y una mezcla de ácido cítrico anhidro y citrato de sodio en donde los comprimidos no contienen adicionalmente ni un antioxidante ni un agente quelante para proteger la buprenorfina o una sal o éster de esta, y en donde el empaque tipo burbuja comprende una parte base que comprende una capa metálica sobre la cual se coloca una lámina metálica rompible por cada comprimido;
- 45 en donde la parte base comprende una capa de poliamida alifática de 10-40  $\mu\text{m}$  de grosor, a continuación, una capa metálica de 30-60  $\mu\text{m}$  de grosor, a continuación, una capa de PVC de 40-80  $\mu\text{m}$  de grosor, la capa de PVC constituye la superficie de contacto con el producto; y en donde la lámina metálica rompible por cada comprimido consiste en una lámina metálica de 50  $\text{g}/\text{m}^2$  que consiste en PET de 12  $\mu\text{m}$  de grosor, aluminio de 25  $\mu\text{m}$  de grosor y una laca de 6-8  $\text{g}/\text{m}^2$  de PVC/PVA, en la que el PVC/PVA es la superficie de contacto con el producto.
- 50 Preferentemente el gas inerte es nitrógeno.
- 55 Un empaque tradicional para comprimidos que contienen clorhidrato de buprenorfina es un empaque tipo burbuja de PVC/PVdC. PVC/PVdC es un laminado de cloruro de polivinilo cloruro de polivinilideno. Generalmente se acepta como una buena barrera para el oxígeno y la humedad, adecuada para el empaque de muchos productos medicinales. Sin embargo, hemos encontrado que los comprimidos almacenados y particularmente el ingrediente activo clorhidrato de buprenorfina, pueden afectarse tanto por la humedad como por el oxígeno en dicho empaque.
- 60 En la presente invención, el uso de un material de barrera impermeable al agua y al oxígeno en combinación con el mantenimiento de los comprimidos bajo una atmósfera inerte protege el o los ingredientes activos de una descomposición química significativa.
- 65 El procedimiento que se sigue en la presente invención contrasta con los métodos de la técnica anterior del documento núm. US 6,365,596 y el documento núm. WO 2005/117838, los que se enfocan en buscar la mejora de la estabilidad mediante la mejora de la formulación química.

- Preferentemente cada comprimido contiene al menos 0,2 mg de buprenorfina, preferentemente al menos 0,4 mg.
- 5 Preferentemente, cada comprimido contiene hasta 20 mg de buprenorfina, preferentemente hasta 16 mg, preferentemente hasta 12 mg, preferentemente hasta 10 mg, preferentemente hasta 8 mg, preferentemente hasta 4 mg, preferentemente hasta 2 mg.
- Estas cantidades que se refieren a la buprenorfina pueden convertirse en sales o ésteres de buprenorfina, si tales formas están presentes, mediante simple escalado aritmético.
- 10 Por lo tanto, cuando está presente el clorhidrato de buprenorfina, cada comprimido contiene preferentemente al menos 0,21 mg de clorhidrato de buprenorfina, preferentemente al menos 0,43 mg; y preferentemente hasta 22 mg de clorhidrato de buprenorfina, preferentemente hasta 18 mg, y con mayor preferencia hasta 13 mg. En modalidades especialmente preferidas, cada comprimido que contiene clorhidrato de buprenorfina contiene hasta 11 mg de clorhidrato de buprenorfina, preferentemente hasta 9 mg, preferentemente hasta 4,5 mg, preferentemente hasta 2,4 mg.
- 15 Puede estar presente un ingrediente coactivo. Se prefieren la naltrexona, el nalmefeno y, especialmente, la naloxona. Preferentemente, el peso de tales ingredientes coactivos (o de los ingredientes coactivos en total), no excede el peso de la buprenorfina; y preferentemente no es mayor que 50 % p/p, del peso de la buprenorfina (se comparan compuestos sin sal y sin éster). La relación en peso en el comprimido de buprenorfina con respecto a tal ingrediente coactivo, o a los ingredientes coactivos en total, está preferentemente en el intervalo de 2:1 a 8:1, preferentemente 3:1 a 5:1.
- 20 En estas y otras definiciones, un peso de "buprenorfina" también denota un peso de sal o éster, que se convierte en contenido de buprenorfina (es decir, la base). En caso de que haya más de un compuesto de buprenorfina (por ejemplo, buprenorfina y clorhidrato de buprenorfina), el peso total, convertido a buprenorfina, es lo que se usa en la definición.
- 25 Preferentemente, los comprimidos comprenden al menos un monosacárido o disacárido o una mezcla de los mismos.
- 30 Cuando está presente un monosacárido, puede ser adecuadamente un azúcar, por ejemplo, glucosa, galactosa, fructosa o manosa, o un alcohol de azúcar, por ejemplo, manitol o sorbitol. Preferentemente, la cantidad de monosacárido, o de monosacáridos en total, está en el intervalo de 15-50 % p/p de composición, preferentemente de 20-40 % p/p. Los monosacáridos que se prefieren son los alcoholes de azúcar, especialmente el manitol.
- 35 Cuando está presente un disacárido, puede ser adecuadamente un azúcar, por ejemplo, maltosa, lactosa o sacarosa. Preferentemente, la cantidad de disacárido, o de disacáridos en total, está en el intervalo de 20-70 % p/p de la composición, preferentemente de 40-60 % p/p. La lactosa es un disacárido preferido.
- Preferentemente, los comprimidos comprenden un desintegrante.
- 40 Cuando está presente un desintegrante, éste puede ser adecuadamente croscarmelosa sódica, almidón de maíz o crospovidona. Preferentemente, la cantidad de desintegrante, o de desintegrantes en total, está en el intervalo de 1-30 % p/p de la composición, preferentemente de 10-20 % p/p.
- 45 Preferentemente, los comprimidos comprenden un coadyuvante de prensado, preferentemente en una cantidad en el intervalo de 0,1 - 2 % p/p de la composición. Un coadyuvante de prensado que se prefiere es el estearato de magnesio.
- Preferentemente, los comprimidos comprenden una mezcla de ácido cítrico anhidro y citrato sódico, preferentemente en una relación de peso de 2:1 a 1:1. Preferentemente, la cantidad total de ácido cítrico anhidro y citrato sódico está en el intervalo de 0,5 a 4 % p/p de la composición.
- 50 Preferentemente, el empaque tiene un material de pared impermeable al agua y al oxígeno.
- Preferentemente, el empaque es un empaque tipo burbuja que tiene una pluralidad de bolsillos de burbuja, donde cada uno contiene un comprimido y una carga de gas inerte.
- 55 El empaque es de un laminado de aluminio-plástico que tiene un material de pared impermeable al agua y al oxígeno; cada bolsillo de burbuja contiene una atmósfera inerte de gas nitrógeno y un comprimido.
- 60 Un empaque impermeable al agua y al oxígeno de esta invención tiene una pared o miembro de barrera de material impermeable al agua y al oxígeno. Por material impermeable al agua y al oxígeno se entiende un material que tiene un grado más alto de impermeabilidad al agua y al oxígeno en condiciones de prueba, 25 °C/60 % de Humedad Relativa (HR) y 40 °C/75 % HR, que un material PVC/PVdC tradicional.
- 65 En un material PVC/PVdC, se cree que el PVC es el "eslabón débil". Preferentemente, un empaque tipo burbuja de la invención comprende o está formado por un material metálico, por ejemplo, aluminio o una aleación de aluminio. Con la máxima preferencia, la parte base, que contiene los bolsillos para los comprimidos, puede ser de una lámina conformada

5 en frío, que comprende una capa metálica, sobre la cual se coloca una lámina metálica rompible por cada comprimido, para cerrar el empaque. Se prefiere especialmente una lámina que comprende una capa de un material metálico, por ejemplo, aluminio o aleación de aluminio, laminado a una capa de poliamida alifática y/o a una capa de PVC. Se prefiere especialmente una lámina que tiene una capa de poliamida alifática de 10-40 µm de grosor, a continuación, una capa metálica de 30-60 µm de grosor, a continuación, una capa de PVC de 40-80 µm de grosor, y esta última es la superficie de contacto con el producto.

El empaque se puede empaquetar con comprimidos y sellar en una atmósfera del gas inerte.

10 Preferentemente, el empaque tipo burbuja contiene al menos 6 comprimidos, con mayor preferencia al menos 8 comprimidos. Preferentemente, el empaque tipo burbuja contiene hasta 14 comprimidos, especialmente hasta 12 comprimidos.

15 La protección proporcionada por la presente invención significa que no hay necesidad de añadir ingredientes indeseables tales como estabilizadores químicos, por ejemplo, agentes quelantes o antioxidantes, a la formulación del comprimido con el fin de mejorar la estabilidad química.

Los comprimidos no contienen un agente quelante que estabilice la buprenorfina o el ácido o la sal de esta.

20 Los comprimidos no contienen un antioxidante para proteger la buprenorfina o el ácido o la sal de esta.

Los comprimidos no contienen un agente quelante para proteger la buprenorfina o el ácido o la sal de esta.

25 Preferentemente, los comprimidos no contienen ningún componente para proteger la buprenorfina o el ácido o la sal de esta.

30 La protección proporcionada por la presente invención significa que no hay necesidad de omitir ciertos ingredientes que se han implicado en causar estabilidad química; por ejemplo, iones magnesio o polivinilpirrolidona, de acuerdo con el documento núm. US 6,365,596. No hay necesidad de excluir tales compuestos de los comprimidos en el paquete de la presente invención. De hecho, el estearato de magnesio es un componente que se prefiere para la formulación de los comprimidos.

35 Preferentemente, el paquete de la invención tiene una fecha de vencimiento de al menos 18 meses después de su fecha de empaque; con mayor preferencia al menos 24 meses. La fecha de caducidad puede registrarse en el propio empaque o en un empaque secundario.

También se describe un método para fabricar un empaque del primer aspecto, en donde los comprimidos están encerrados en un material impermeable al agua y al oxígeno bajo una atmósfera inerte.

40 También se describe un método para suministrar y/o administrar comprimidos a partir de un empaque impermeable al agua y al oxígeno del primer aspecto.

La invención se describirá a continuación, a manera de ejemplo, con referencia al siguiente ejemplo.

45 Se prepararon comprimidos de medicamento, que contenían los siguientes ingredientes.

Componente	Cantidad/comprimido (mg)	Cantidad/comprimido (mg)
50 Clorhidrato de buprenorfina	0,216	0,432
Lactosa monohidrato	29,842	29,628
Manitol	18,000	18,000
55 Almidón de maíz	9,000	9,000
Povidona K30	1,200	1,200
Ácido cítrico anhidro granular	0,888	0,888
Estearato de magnesio	0,450	0,450
60 Citrato sódico	0,404	0,404
TOTAL	60,0	60,0

Los comprimidos se prepararon como sigue.

65 Todos los excipientes se pasaron por un tamiz de malla 20. La lactosa, el almidón, el manitol y la povidona se mezclaron

## ES 2 626 628 T3

a fondo, se humedecieron y se granularon con una solución de clorhidrato de buprenorfina, ácido cítrico y citrato de sodio previamente disueltos por agitación en una mezcla de agua purificada y etanol. Los gránulos resultantes se secaron a 42 - 48 °C hasta que se alcanzó un contenido de humedad del 1 - 2 %. Los gránulos se pasaron a través de un tamiz de malla 20 y se mezclaron. Se añadió estearato de magnesio a los gránulos tamizados y se mezcló a fondo. Los gránulos se tamizaron y se volvieron a mezclar. La mezcla se comprimió utilizando perforadores de 7/32 pulgadas (5,6 mm) hasta lograr un peso de 60 mg.

Los comprimidos resultantes se empaquetaron en dos tipos de empaque tipo burbuja: uno de acuerdo con la presente invención, que tenía una bandeja de lámina de aluminio conformado en frío, termosellado por una tapa de lámina de aluminio rompible bajo una atmósfera de nitrógeno inerte; el otro tenía una bandeja de "250/60" PVC/PVdC (250 PVC, 60 PVdC), con una tapa de lámina de aluminio accesible. Los empaques tipo burbuja contenían siete comprimidos. El empaquetado para la presente invención se llevó a cabo en una atmósfera de nitrógeno seco para que cada bolsillo de burbuja contenga gas nitrógeno. El empaquetado en las burbujas de PVC/PVdC se llevó a cabo en aire seco. Cada bolsillo del comprimido se selló individualmente con la tapa de lámina de aluminio rompible. Los comprimidos se empacaron en las bandejas de los empaques tipo burbuja y se sellaron inmediatamente después de su fabricación.

La bandeja de lámina de aluminio conformada en frío era un laminado de poliamida alifática de 25 µm de grosor, aluminio de 46 µm de grosor y PVC de 60 µm de grosor (la superficie de contacto con el producto).

La tapa de lámina de aluminio rompible era una lámina de 50 g/m<sup>2</sup> de 12 µm de PET/25 µm de aluminio/6-8 g/m<sup>2</sup> de laca de PVC/PVA (superficie de contacto con el producto).

Los comprimidos se almacenaron después en condiciones constantes de temperatura de 25 °C y 60 % de humedad relativa (HR) y 40 °C/75 % HR. Las muestras se estudiaron en varios momentos programados bajo estas condiciones para el contenido de buprenorfina, el contenido del compuesto que identificamos como el principal degradante y los productos de degradación totales relacionados. Los resultados para tres lotes de comprimidos que contienen 0,216 mg de clorhidrato de buprenorfina por comprimido se tabulan más abajo. Esto se convierte en 0,2 mg de buprenorfina y las tablas que siguen citan el nivel de buprenorfina (es decir, 100 % = 0,2 mg).

Contenido de buprenorfina (% nominal) a 25 °C / 60 % HR						
Tiempo	Nominal = 0,2 mg/comprimido					
	PVC/PVdC			Alu/N <sub>2</sub>		
(Meses)	1	2	3	1	2	3
0	98,5	98,0	99,5	98,5	99,5	99,0
3	95,0	94,0	96,0	97,0	98,0	97,5
6	92,5	93,5	94,0	97,5	98,0	98,5
9	98,0	97,5	99,0	103,0	103,0	104,0
12	94,5	93,5	94,5	100,0	103,5	103,5
18	92,0	93,5	93,5	101,5	102,5	99,0
24	90,5	91,0	90,5	101,5	103,0	101,5
36	89,0	88,5	88,5	102,5	102,0	103,5
Contenido de buprenorfina (% nominal) a 40 °C / 75 % HR						
Nominal = 0,2 mg/comprimido						
Tiempo	PVC/PVdC			Alu/N <sub>2</sub>		
	(Meses)	1	2	3	1	2
0	98,5	98,0	99,5	98,5	99,5	99,0
1	96,0	96,0	96,0	97,0	97,5	98,5
3	93,5	93,5	94,0	96,5	97,0	97,0
6	89,0	89,5	90,0	97,0	98,5	97,5
12	85,5	83,5	87,5	100,5	100,5	101,0

ES 2 626 628 T3

Principal compuesto degradante (% en peso) a 25 °C / 60 % HR						
Tiempo	Nominal = 0,2 mg/comprimido					
	PVC/PVdC			Alu/N <sub>2</sub>		
(Meses)	1	2	3	1	2	3
0	0,9	1,0	0,6	1,2	1,4	0,7
3	1,9	1,7	1,3	0,9	0,9	0,3
6	3,1	3,1	2,6	1,1	1,2	0,5
9	4,5	4,4	3,9	1,2	1,3	0,6
12	5,2	5,1	4,6	1,3	1,4	0,6
18	6,7	6,6	6,1	1,4	1,4	0,6
24	7,9	7,8	7,3	1,4	1,5	0,7
36	9,8	9,6	9,3	1,4	1,4	0,7

Principal compuesto degradante (% en peso) a 40 °C / 75 % HR						
Tiempo	Nominal = 0,2 mg/comprimido					
	PVC/PVdC			Alu/N <sub>2</sub>		
(Meses)	1	2	3	1	2	3
0	0,9	1,0	0,6	1,2	1,4	0,7
1	2,8	2,7	2,4	1,4	1,4	0,7
3	3,5	3,8	3,3	1,1	1,1	0,6
6	6,3	6,4	5,8	1,3	1,3	0,7
12	13,8	13,5	12,7	1,6	1,5	0,9

## ES 2 626 628 T3

5	Total de productos de degradación relacionados relacionados (% en peso) a 25 °C / 60 % HR						
	Tiempo						
	Nominal = 0,2 mg/comprimido						
	PVC/PVdC			Alu/N <sub>2</sub>			
	(Meses)	1	2	3	1	2	3
10	0	2,4	2,6	1,8	2,7	3,0	1,7
	3	3,4	3,2	2,7	1,8	1,7	0,9
	6	6,2	6,2	5,6	2,6	2,7	1,5
15	9	8,8	8,5	7,9	2,9	3,0	1,8
	12	9,7	9,4	8,9	2,9	3,1	1,8
	18	12,2	12,2	11,6	3,1	3,1	1,9
20	24	14,5	14,4	13,6	3,4	3,5	2,3
	36	17,3	17,0	16,6	3,1	3,1	2,2
	Total de productos de degradación relacionados (% en peso) a 40 °C / 75 % HR						
25	Tiempo						
	Nominal = 0,2 mg/comprimido						
	PVC/PVdC			Alu/N <sub>2</sub>			
	(Meses)	1	2	3	1	2	3
30	0	2,4	2,6	1,8	2,7	3,0	1,7
	1	3,9	3,8	3,5	2,3	2,2	1,4
	3	5,1	5,4	4,8	2,2	2,1	1,3
35	6	9,1	9,2	8,4	2,6	2,6	1,7
	12	18,7	17,9	16,9	2,6	2,5	1,8

40 Los resultados para los comprimidos empaquetados en el empaque tipo burbuja PVC/PVdC muestran evidencia clara de descomposición química por oxidación del ingrediente activo, la buprenorfina. Hay un tiempo determinado y una disminución dependiente de la temperatura en el contenido de buprenorfina durante el almacenamiento. Además, ocurren aumentos correspondientes en función del tiempo y de la temperatura de los niveles del compuesto degradante principal y de los productos totales de degradación relacionados con la buprenorfina.

45 Los resultados para los comprimidos empaquetados en empaques tipo burbuja de aluminio bajo nitrógeno gaseoso no demuestran ninguna evidencia clara de descomposición química (u oxidación) del ingrediente activo durante el almacenamiento durante 36 meses a 25 °C/60 % HR o durante 12 meses a 40 °C/75 % HR. No hay disminución en el contenido de buprenorfina dependiente del tiempo o de la temperatura y no hay aumento en los niveles de los productos de degradación dependientes del tiempo o de la temperatura.

50 La descomposición química del ingrediente activo se muestra claramente en los comprimidos del empaque de PVC/PVdC, pero no en los comprimidos del empaque de Alu/N<sub>2</sub>.

55 La protección contra la descomposición química proporcionada por la presente invención significa que no hay necesidad de añadir ingredientes indeseables tales como estabilizadores químicos o antioxidantes a la formulación del comprimido con el fin de mejorar la estabilidad química.

Reivindicaciones

- 5 1. Un empaque tipo burbuja impermeable al agua y al oxígeno que encierra una atmósfera inerte que contiene comprimidos medicinales, en donde los comprimidos contienen buprenorfina o una sal o éster de esta y una mezcla de ácido cítrico anhidro y citrato de sodio y en donde los comprimidos no contienen ni un antioxidante ni un agente quelante para proteger la buprenorfina o una sal o éster de esta, y en donde el empaque tipo burbuja comprende una parte base que comprende una capa de metal sobre la cual se coloca una lámina metálica rompible por cada comprimido;  
10 en donde la parte base comprende una capa de poliamida alifática de 10-40  $\mu\text{m}$  de grosor, a continuación, una capa metálica de 30-60  $\mu\text{m}$  de grosor, a continuación, una capa de PVC de 40-80  $\mu\text{m}$  de grosor, en donde la capa de PVC constituye la superficie de contacto con el producto; y  
15 en donde la lámina metálica rompible por cada comprimido consiste en una lámina metálica de tapa de 50  $\text{g}/\text{m}^2$  que consiste en PET de 12  $\mu\text{m}$  de grosor, aluminio de 25  $\mu\text{m}$  de grosor y una laca de PVC/PVA de 6-8  $\text{g}/\text{m}^2$ , la laca de PVC/PVA es la superficie de contacto con el producto.
- 20 2. Un empaque tipo burbuja impermeable al agua y al oxígeno de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la capa metálica de la parte base es aluminio o una aleación de aluminio.
- 25 3. Un empaque tipo burbuja impermeable al agua y al oxígeno de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la parte base comprende una lámina de aluminio laminado conformada en frío de poliamida alifática de 25  $\mu\text{m}$  de grosor, aluminio de 46  $\mu\text{m}$  de grosor y PVC de 60  $\mu\text{m}$  de grosor, la capa de PVC es la superficie de contacto con el producto.
- 30 4. Un empaque impermeable al agua y al oxígeno como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde los comprimidos comprenden de 0,2 a 20 mg de buprenorfina o una cantidad escalada de una sal o éster de esta.
- 35 5. Un empaque impermeable al agua y al oxígeno como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde cada comprimido contiene de 0,21 mg a 22 mg de clorhidrato de buprenorfina.
- 40 6. Un empaque impermeable al agua y al oxígeno como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde los comprimidos incluyen un monosacárido o un disacárido o una mezcla de estos.
7. Un empaque impermeable al agua y al oxígeno como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde los comprimidos comprenden lactosa.
8. Un empaque impermeable al agua y al oxígeno como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde los comprimidos comprenden manitol.
9. Un empaque impermeable al agua y al oxígeno como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde los comprimidos comprenden un desintegrante.
10. Un empaque impermeable al agua y al oxígeno como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde los comprimidos comprenden estearato de magnesio.