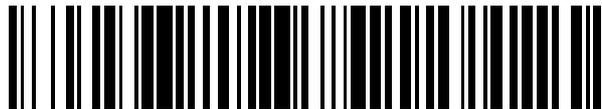


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 116**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.08.2012 PCT/US2012/051618**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2013 WO13026064**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2012 E 12823941 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 2744572**

54 Título: **Dispositivos mucoadhesivos resistentes al uso inadecuado para la administración de buprenorfina**

30 Prioridad:

18.08.2011 US 201161525094 P

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

20.03.2018

73 Titular/es:

**BIODELIVERY SCIENCES INTERNATIONAL, INC.
(100.0%)
4131 Parklake Ave., Suite 225
Raleigh, NC 27612 , US**

72 Inventor/es:

**FINN, ANDREW y
VASISHT, NIRAJ**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 660 116 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

Dispositivos mucoadhesivos resistentes al uso inadecuado para la administración de buprenorfina

5 Antecedentes

La buprenorfina es un agonista parcial del receptor opioideo μ , un agonista del receptor de ORL1/nociceptina con alta afinidad, y lenta asociación y disociación de los receptores, y un antagonista del receptor opioideo κ . La biodisponibilidad transmucosa de la buprenorfina es mayor que su biodisponibilidad oral y, como resultado, la buprenorfina se ha desarrollado y comercializado inicialmente como una forma de dosificación sublingual. La buprenorfina ha estado disponible generalmente como comprimidos sublinguales de 0,2 mg Temgesic[®] y como Buprenex[®] en una formulación parenteral de 0,3 mg/ml, ambas indicadas para el tratamiento de dolor de moderado a intenso.

Debido a que hay algo de riesgo de uso inadecuado de buprenorfina, particularmente en las dosis usadas para la dependencia de opioides, se ha desarrollado un producto de combinación con naloxona, un antagonista opioideo. La adición de naloxona a buprenorfina disminuye el potencial de uso inadecuado parenteral de buprenorfina en sujetos dependientes de opioides, ya que la naloxona inyectada precipita la abstinencia desplazando el opioide distinto de buprenorfina de los sitios de receptor y bloqueando la ocupación de esos sitios por la buprenorfina. Se han realizado estudios de laboratorio en humanos para someter a prueba diferentes razones de dosificación de buprenorfina y naloxona (Fudala P.J. *et al.*, Effects of buprenorphine and naloxone in morphine-stabilized opioid addicts, (1998) *Drug Alcohol Depend.*, 50(1):1-8; Mendelson J. *et al.*, Buprenorphine and naloxone combinations: the effects of three dose ratios in morphine-stabilized, opiate-dependent volunteers, (1999) *Psychopharmacology* 141:37-46) y han conducido a la conclusión de que una formulación que comprende buprenorfina y naloxona a la razón de dosis de 2:1 o 4:1 p/p debe ser óptima para proporcionar disuasión a los que usen inadecuadamente opioides. Suboxone[®], una preparación en comprimidos sublinguales de buprenorfina que contiene buprenorfina y naloxona a una razón de dosis de 4:1 p/p, y ha sido aprobada por la FDA para tratar la dependencia de opioides.

Breve descripción de los dibujos

La FIGURA 1 es una representación esquemática de realizaciones a modo de ejemplo de la presente invención.

La FIGURA 2 es un gráfico que muestra la evaluación de la proporcionalidad de la dosis de la $C_{m\acute{a}x}$ de buprenorfina tras la administración de los dispositivos de la invención que contienen 0,875/0,15 mg, 3,5/0,6 mg y 5,25/0,9 mg de buprenorfina/naloxona tal como se describe en el ejemplo 4.

La FIGURA 3 es un gráfico que muestra la evaluación de la proporcionalidad de la dosis del AUC_{inf} de buprenorfina tras la administración de los dispositivos de la invención que contienen 0,875/0,15 mg, 3,5/0,6 mg y 5,25/0,9 mg de buprenorfina/naloxona tal como se describe en el ejemplo 4.

La FIGURA 4 es un gráfico que muestra las puntuaciones totales de COWS registradas en el plazo de 1 hora tras recibir los sujetos el medicamento en estudio como parte de un estudio de abstinencia de naloxona tal como se describe en el ejemplo 5.

La FIGURA 5 es un gráfico que muestra los cambios en la tensión arterial, frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno en sujetos que reciben el medicamento en estudio como parte de un estudio de abstinencia de Naloxona tal como se describe en el ejemplo 5.

Sumario de la invención

La presente invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que la biodisponibilidad de un agonista opioideo, por ejemplo, buprenorfina, dispuesto en la capa mucoadhesiva de un dispositivo de administración de fármacos transmucoso resistente al uso inadecuado, de dos capas no solo se ve afectado por el pH de la capa mucoadhesiva, sino que también se ve afectado por el pH de la capa de soporte que se encuentra en el lado lingual de la película bicapa. Esta capa puede contener o no un antagonista opioideo; sin embargo, en la realización preferida de la composición de la capa de soporte, sí incluye un antagonista opioideo tal como naloxona. Por consiguiente, tanto el pH de la capa mucoadhesiva como el pH de la capa de soporte pueden elegirse de manera que la absorción de buprenorfina a partir de la capa mucoadhesiva es similar o superior a la absorción a partir de la capa mucoadhesiva de un dispositivo con una capa de soporte no tamponada, mientras que la absorción de naloxona, si está presente en la capa de soporte, se ve impedida.

La presente invención se basa también, al menos en parte, en el descubrimiento sorprendente de que los dispositivos mucoadhesivos con capa de soporte tamponada pueden comprender dosis más pequeñas de naloxona, mientras que todavía proporcionan disuasión del uso inadecuado. La dosis de naloxona se reduce, de manera que la razón p/p de buprenorfina con respecto a naloxona es superior a la razón de 4:1, aceptada en la técnica como eficaz para proporcionar disuasión del uso inadecuado. En algunas realizaciones, la razón p/p de buprenorfina con

respecto a naloxona presente en el dispositivo mucoadhesivo de la invención es de entre 4:1 y 10:1. En una realización específica, la razón p/p de buprenorfina con respecto a naloxona es de 6:1. Un dispositivo de este tipo es ventajoso debido a que puede proporcionar disuasión del uso inadecuado eficaz a una dosis de naloxona inferior.

5 Esta invención no afirma la necesidad de naloxona en la capa de soporte. En algunas realizaciones, la cantidad de naloxona requerida para precipitar la abstinencia es de tan solo 0,1 mg cuando se usa inadecuadamente mediante inyección. En algunas realizaciones, la razón máxima de dosis de buprenorfina con respecto a naloxona es de 10:1 y puede ser de tan solo 1:1. En algunas realizaciones, la razón de dosis de buprenorfina con respecto a naloxona es de 10:1 a 4:1. En una realización específica, la razón es de 6:1.

10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un dispositivo mucoadhesivo que disuade del uso inadecuado para su uso en el manejo del dolor o la dependencia de opioides, comprendiendo el dispositivo:

15 una capa mucoadhesiva que comprende buprenorfina tamponada a un pH de entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 6,0; y

una capa de soporte tamponada a un pH de entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 4,8.

20 En algunas realizaciones, la absorción de buprenorfina a través de la membrana de la mucosa oral se optimiza y se proporciona una dosis terapéuticamente eficaz de buprenorfina. En algunas realizaciones, la capa de soporte comprende naloxona. En algunas realizaciones, la razón p/p de buprenorfina con respecto a naloxona presente en el dispositivo es de entre 1:1 y 10:1. En algunas realizaciones, la razón es de entre aproximadamente 4:1 y 10:1. En una realización preferida, la razón p/p de buprenorfina con respecto a naloxona presente en el dispositivo es de 6:1.

25 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un dispositivo mucoadhesivo que disuade del uso inadecuado para su uso en el manejo del dolor o la dependencia de opioides, comprendiendo el dispositivo:

30 una capa mucoadhesiva que comprende buprenorfina tamponada a un pH de entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 6,0; y

una capa de soporte tamponada a un pH entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 4,8;

35 en el que la biodisponibilidad de buprenorfina absorbida a partir del dispositivo es mayor del 40 %. En algunas realizaciones, la biodisponibilidad es de aproximadamente el 60 %. En algunas realizaciones, la biodisponibilidad es de aproximadamente el 65 %. En algunas realizaciones, la biodisponibilidad es de aproximadamente el 75 %.

40 En algunas realizaciones, la capa mucoadhesiva se tampona a un pH de entre aproximadamente 4,50 y aproximadamente 5,50 y la capa de soporte se tampona a un pH de entre aproximadamente 4,10 y aproximadamente 4,4. En una realización preferida, la capa mucoadhesiva se tampona a un pH de aproximadamente 4,75 y la capa de soporte se tampona a un pH de aproximadamente 4,25.

45 En algunas realizaciones, el dispositivo comprende aproximadamente 0,075-12 mg de buprenorfina. En algunas realizaciones, la cantidad de buprenorfina es de 0,15-12 mg de buprenorfina. En algunas realizaciones, el dispositivo también comprende aproximadamente 0,0125-2 mg de naloxona. En algunas realizaciones, la cantidad de naloxona es de aproximadamente 0,1-2 mg. En algunas realizaciones, la biodisponibilidad de buprenorfina absorbida a partir del dispositivo es mayor del 40 %.

50 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un dispositivo mucoadhesivo que disuade del uso inadecuado para su uso en el manejo del dolor o la dependencia de opioides, comprendiendo el dispositivo:

una capa mucoadhesiva que comprende buprenorfina y tamponada a un primer pH;

una capa de soporte tamponada a un segundo pH;

55 el segundo pH seleccionado de manera que la administración transmucosa de buprenorfina no se ve impedida, de maneja que la biodisponibilidad de buprenorfina es mayor del 40 %. En algunas realizaciones, la capa de soporte comprende naloxona, y se impide la administración de naloxona.

60 En algunas realizaciones, la invención también proporciona un dispositivo mucoadhesivo que disuade del uso inadecuado para su uso en el manejo del dolor o la dependencia de opioides, comprendiendo el dispositivo:

una capa mucoadhesiva que comprende buprenorfina y tamponada a un primer pH,

una capa de soporte tamponada a un segundo pH,

65 el primer pH y el segundo pH seleccionados de manera que el gradiente de administración unidireccional de la

buprenorfina hacia la mucosa no se ve impedido, de manera que biodisponibilidad total de buprenorfina proporcionada por el dispositivo es similar a la biodisponibilidad total de buprenorfina proporcionada por el mismo dispositivo en el que el pH de la capa de soporte no está ajustado. En una realización, la capa de soporte comprende naloxona y se impide la administración de naloxona.

5 En algunas realizaciones, un dispositivo mucoadhesivo que disuade del uso inadecuado para su uso en el manejo del dolor o la dependencia de opioides comprende:

10 una capa mucoadhesiva que comprende buprenorfina y tamponada a un primer pH y una capa de soporte tamponada a un segundo pH;

en el que el primer pH es de entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 6,0;

15 en el que el segundo pH es de entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 4,8.

En algunas realizaciones, la capa de soporte comprende naloxona. En algunas realizaciones, la buprenorfina y la naloxona dispuestas en el dispositivo están presentes en una razón p/p de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1 de buprenorfina:naloxona. En una realización, la razón es de aproximadamente 6:1.

20 En algunas realizaciones, el primer pH es de entre aproximadamente 4,50 y aproximadamente 5,50 y el segundo pH es de entre aproximadamente 4,10 y aproximadamente 4,4. En una realización específica, el primer pH es de aproximadamente 4,75 y el segundo pH es de aproximadamente 4,25. En algunas realizaciones, el dispositivo comprende de aproximadamente 0,075 a 12 mg de buprenorfina y aproximadamente 0,0125-2 mg de naloxona.

25 En algunas realizaciones, un dispositivo mucoadhesivo que disuade del uso inadecuado para su uso en el manejo del dolor o la dependencia de opioides comprende:

una capa mucoadhesiva que comprende buprenorfina y tamponada a un primer pH y una capa de soporte tamponada a un segundo pH;

30 en el que el primer pH es de entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 6,0;

en el que el segundo pH es de entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 4,8; y

35 en el que la biodisponibilidad de buprenorfina absorbida a partir del dispositivo es mayor del 40 %. En algunas realizaciones, la capa de soporte comprende naloxona.

40 En algunas realizaciones, el primer pH es de entre aproximadamente 4,50 y aproximadamente 5,50 y el segundo pH es de entre aproximadamente 4,10 y aproximadamente 4,4. En una realización específica, el primer pH es de aproximadamente 4,75 y el segundo pH es de aproximadamente 4,25. En algunas realizaciones, el dispositivo comprende de aproximadamente 0,075 a 12 mg de buprenorfina y aproximadamente 0,0125-2 mg de naloxona.

45 En una realización preferida, el dispositivo mucoadhesivo que disuade del uso inadecuado para su uso en el manejo del dolor o la dependencia de opioides comprende:

una capa mucoadhesiva que comprende buprenorfina y tamponada a un primer pH y una capa de soporte que comprende naloxona y tamponada a un segundo pH;

50 en el que el primer pH es de aproximadamente 4,75;

en el que el segundo pH es de aproximadamente 4,25; y

55 en el que la buprenorfina y la naloxona dispuestas en el dispositivo están presentes en una razón p/p de aproximadamente 6:1 de buprenorfina:naloxona.

En algunas realizaciones, también se proporcionan métodos de tratamiento del dolor o manejo de la dependencia de opioides en un sujeto. Los métodos comprenden generalmente administrar a un sujeto que lo necesita un dispositivo mucoadhesivo que disuade del uso inadecuado de la invención, de manera que el dolor se trata o la dependencia de opioides se maneja en un sujeto.

60 Descripción detallada de la invención

Definiciones

65 Las siguientes definiciones se proporcionan como orientación en cuanto al significado de determinados términos usados en el presente documento.

Tal como se usan en el presente documento, los artículos “un” y “una” significan “uno o más” o “al menos uno”, a menos que se indique otra cosa. Es decir, la referencia a cualquier elemento de la presente invención mediante el artículo indefinido “un” o “una” no excluye la posibilidad de que esté presente más de uno del elemento.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término “absorción” se refiere al proceso de una sustancia, tal como un fármaco, que entra en el torrente sanguíneo. La absorción puede medirse mediante parámetros farmacocinéticos, tales como AUC_{inf} y $C_{m\acute{a}x}$.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “dolor agudo” se refiere a dolor caracterizado por una corta duración, por ejemplo, de tres a seis meses. El dolor agudo está asociado normalmente con daño tisular, y se manifiesta de modos que pueden describirse y observarse fácilmente. Puede provocar, por ejemplo, sudoración o aumento de la frecuencia cardiaca. El dolor agudo también puede aumentar a lo largo del tiempo y/o producirse de manera intermitente.

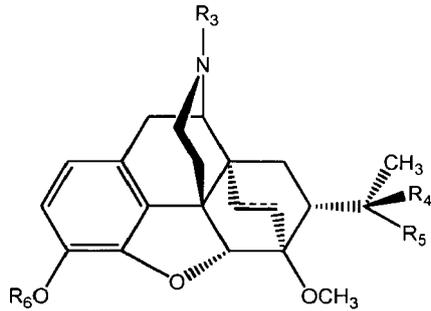
15 Tal como se usa en el presente documento, el término “biodisponibilidad” es tal como se define en el artículo 320.1 del título 21 del CFR y se refiere a la velocidad y el grado en que el principio activo o resto activo se absorbe desde un producto farmacológico y queda disponible en el sitio de acción. El término “biodisponible”, “biodisponibilidad absoluta” o “biodisponibilidad total” se refiere a la biodisponibilidad total, incluyendo las cantidades que se transmiten por medio de la membrana mucosa (es decir, por vía transmucosa) y a través del tracto GI. El término “biodisponibilidad absoluta” se refiere a una fracción de un fármaco absorbida a través de administración no intravenosa (es decir, administración transmucosa, oral, rectal, transdérmica, subcutánea o sublingual) en comparación con la biodisponibilidad del mismo fármaco tras administración intravenosa. La comparación está normalizada por la dosis, es decir, tiene en cuenta diferentes dosis por consiguiente, la cantidad absorbida se corrige dividiendo entre la dosis administrada correspondiente. En algunas realizaciones, los dispositivos mucoadhesivos de la presente invención proporcionan una biodisponibilidad absoluta del agonista opioideo buprenorfina que es igual o mayor del 40 %, por ejemplo, el 40 %, el 41 %, el 42 %, el 43 %, el 44 %, el 45 %, el 46 %, el 47 %, el 48 %, el 49 %, el 50 %, el 51 %, el 52 %, el 53 %, el 54 %, el 55 %, el 56 %, el 57 %, el 58 %, el 59 %, el 60 %, el 61 %, el 62 %, el 63 %, el 64 %, el 65 %, el 66 %, el 67 %, el 68 %, el 69 %, el 70 %, el 71 %, el 72 %, el 73 %, el 74 %, el 75 %, el 76 %, el 77 %, el 78 %, el 79 %, el 80 %, el 81 %, el 82 %, el 83 %, el 84 %, el 85 %, el 86 %, el 87 %, el 88 %, el 89 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 %.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término “bioequivalencia” o “bioequivalente” es tal como se define en el artículo 320.1 del título 21 del CFR, y significa la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y el grado de absorción de un principio activo o resto activo en un producto farmacéutico y otro. Para la bioequivalencia, los parámetros farmacocinéticos $C_{m\acute{a}x}$ y AUC para principios activos bioequivalentes se encuentran dentro del intervalo del 80-125 % unos de otros. En algunas realizaciones, los dispositivos de la presente invención pueden ser bioequivalentes al comprimido sublingual Suboxone®. Los parámetros farmacocinéticos, por ejemplo, $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{inf} , para los comprimidos sublinguales Suboxone® que comprenden 2,0/0,5 mg y 8,0/2,0 mg de buprenorfina/naloxona, están contenidos en la ficha técnica del producto para Suboxone®, que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

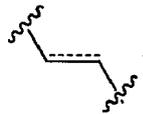
45 Tal como se usa en el presente documento, el término “dolor crónico” se refiere a dolor que persiste más allá del periodo de recuperación habitual para una lesión o enfermedad. El dolor crónico puede ser constante o intermitente. Las causas comunes de dolor crónico incluyen, pero no se limitan a, artritis, cáncer, síndrome de distrofia simpática refleja (SDSR), lesiones por estrés repetitivo, zóster, cefaleas, fibromialgia, y neuropatía diabética, dolor en la parte inferior de la espalda, dolor en el cuello y los hombros, osteoartritis de moderada a grave, y pacientes con migraña intensa.

50 Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término “buprenorfina” incluye cualquier forma farmacéuticamente aceptable de buprenorfina, incluyendo, pero sin limitarse a, sales, ésteres y profármacos de la misma. En una realización, el término “buprenorfina” se refiere a clorhidrato de buprenorfina. Tal como se usa en el presente documento, el término “derivado de buprenorfina” se refiere a compuestos que tienen estructura y función similares a buprenorfina. En algunas realizaciones, los derivados de buprenorfina incluyen los de la siguiente fórmula:

55



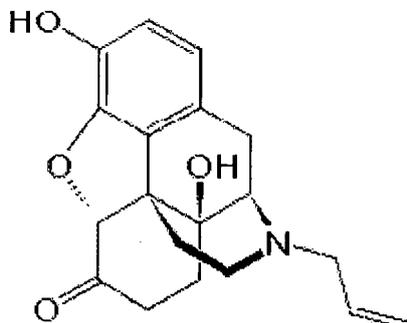
o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que



5 es un enlace doble o sencillo; R³ se selecciona de un grupo alquilo -C₁₋₄ o un grupo alquilo -C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo; R₄ se selecciona de un alquilo -C₁₋₄; R₅ es -OH, o tomados juntos, R₄ y R₅ forman un grupo =O; y R₆ se selecciona de -H o un grupo alquilo -C₁₋₄.

10 Los derivados de buprenorfina incluyen, pero no se limitan a, etorfina y diprenorfina. Se describen derivados de buprenorfina generales en el documento WO 2008/011194, que se incorpora en el presente documento como referencia.

15 Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término “naloxona” incluye cualquier forma farmacéuticamente aceptable de naloxona, incluyendo, pero sin limitarse a, sales, ésteres y profármacos de la misma. En una realización, el término “naloxona” se refiere a clorhidrato de naloxona. En algunas realizaciones, la naloxona se representa mediante la siguiente estructura química:



20 Tal como se usa en el presente documento, el término “capa mucoadhesiva” o “entorno de difusión polimérico” se refiere a un entorno capaz de permitir el flujo de un medicamento a una superficie mucosa tras la creación de un gradiente mediante adhesión del entorno de difusión polimérico a una superficie mucosa. El flujo de un medicamento transportado está relacionado proporcionalmente con la difusividad del entorno que puede manipularse, por ejemplo, ajustando el pH, teniendo en cuenta la naturaleza iónica del medicamento y/o la naturaleza iónica del polímero o polímeros incluidos en el entorno.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término “capa de soporte” o “entorno polimérico no adhesivo” se refiere a un entorno en forma de, por ejemplo, una capa o recubrimiento o capa de barrera, capaz de ralentizar, reducir o detener el flujo de un medicamento en su dirección y no se adhiere a superficies en la cavidad oral. En algunas realizaciones, el pH de la capa de soporte se ajusta, de manera que detiene el flujo de un medicamento contenido en la misma y en la capa mucoadhesiva, excepto en la dirección de la mucosa. En algunas realizaciones, el entorno polimérico no adhesivo ralentiza significativamente el flujo de un medicamento, por ejemplo, lo suficiente para que poco o nada del medicamento se elimine arrastrado por la saliva. En algunas realizaciones, el entorno polimérico no adhesivo ralentiza o detiene el flujo de un medicamento, al tiempo que permite la hidratación del entorno de difusión polimérico por ejemplo, mediante la saliva.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término “gradiente unidireccional” se refiere a un gradiente que permite el flujo de un medicamento (por ejemplo, buprenorfina) a través del dispositivo, por ejemplo, a través de un entorno de difusión polimérico, en sustancialmente una dirección, por ejemplo, a la mucosa de un sujeto. Por ejemplo, el entorno de difusión polimérico puede ser un entorno de difusión polimérico mucoadhesivo en forma de una capa o película dispuesta adyacente a una capa de soporte o película. Tras la administración a la mucosa, se

crea un gradiente entre el entorno de difusión polimérico mucoadhesivo y la mucosa, y el medicamento fluye desde el entorno de difusión polimérico mucoadhesivo, sustancialmente en una dirección, hacia la mucosa. En algunas realizaciones, parte del flujo del medicamento no es totalmente unidireccional a lo largo del gradiente; sin embargo, normalmente no hay flujo libre del medicamento en todas las direcciones.

Tal como se usa en el presente documento, “tratar” o “tratamiento” de un sujeto incluye la administración de un fármaco a un sujeto con el propósito de prevenir, curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, superar, estabilizar o afectar una enfermedad o trastorno, o un síntoma de una enfermedad o trastorno (por ejemplo, aliviar el dolor).

El término “sujeto” se refiere a organismos vivos tales como humanos, perros, gatos y otros mamíferos. La administración de los medicamentos incluidos en los dispositivos de la presente invención puede llevarse a cabo a las dosificaciones y durante periodos de tiempo eficaces para el tratamiento de un sujeto. En algunas realizaciones, el sujeto es un humano. En algunas realizaciones, los perfiles farmacocinéticos de los dispositivos de la presente invención son similares para sujetos masculinos y femeninos.

Una “cantidad eficaz” de un fármaco necesaria para lograr un efecto terapéutico puede variar según factores tales como la edad, el sexo y el peso del sujeto. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, pueden administrarse varias dosis divididas diariamente o la dosis puede reducirse proporcionalmente tal como indiquen las exigencias de la situación terapéutica.

El término “transmucosa”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier vía de administración por medio de una membrana mucosa. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bucal, sublingual, nasal, vaginal y rectal. En una realización, la administración es bucal. En una realización, la administración es sublingual. Tal como se usa en el presente documento, el término “transmucosa directa” se refiere a administración a la mucosa por medio de la mucosa oral, por ejemplo, bucal y/o sublingual.

Tal como se usa en el presente documento, el término “erosionable en agua” o “al menos parcialmente erosionable en agua” se refiere a una sustancia que presenta una capacidad de erosión en agua que oscila entre insignificante y completamente erosionable en agua. La sustancia puede disolverse fácilmente en agua o puede disolverse solo parcialmente en agua con dificultad a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Además, la sustancia puede presentar una capacidad de erosión diferente en líquidos corporales en comparación con agua debido a la naturaleza más compleja de los líquidos corporales. Por ejemplo, una sustancia que es erosionable de manera insignificante en agua puede mostrar una capacidad de erosión en líquidos corporales que es de ligera a moderada. Sin embargo, en otros casos, la capacidad de erosión en agua y líquido corporal puede ser aproximadamente igual.

El término “impedido” cuando se usa para describir la absorción o la administración del antagonista opioideo a partir del dispositivo resistente al uso inadecuado se refiere a la absorción y/o administración de dicho antagonista opioideo que es insuficiente para inhibir los efectos del agonista opioideo comprendido en el mismo dispositivo.

Tal como se usa en el presente documento, “tratamiento contra la adicción” en relación con un sujeto incluye la administración de un fármaco a un sujeto con el propósito de reducir las ansias de la sustancia adictiva.

Tal como se usa en el presente documento, el término “inadecuado” o “de manera inadecuada” se refiere a usos de los dispositivos más allá de la administración transmucosa tal como mediante inyección o inhalación.

Tal como se usa en el presente documento, el término “dispuesto” se refiere a la distribución uniforme o no uniforme de un elemento dentro de otro.

Tratamiento de mantenimiento de la dependencia de opioides

Determinados aspectos de la presente invención incluyen métodos para proporcionar tratamiento de mantenimiento para un sujeto adicto a opioides. Actualmente, el mantenimiento con buprenorfina es una de las opciones de acción más prometedoras para sujetos adictos en cuanto a la abstinencia a largo plazo.

Manejo del dolor

Determinados aspectos de la presente invención incluyen métodos para proporcionar manejo y/o alivio del dolor a un sujeto que lo necesita. El dolor puede ser cualquier dolor conocido en la técnica, provocado por cualquier enfermedad, trastorno, afección y/o circunstancia y puede ser dolor crónico o dolor agudo.

Dispositivo de administración farmacéutica transmucosa mucoadhesivo

En determinados aspectos de la presente invención, se proporcionan dispositivos de administración transmucosa resistentes al uso inadecuado. Por consiguiente, en una realización, la presente invención se refiere a dispositivos de administración mucoadhesivos resistentes al uso inadecuado adecuados para la administración de una cantidad

eficaz de un fármaco opioide a un sujeto, para el manejo del dolor y/o la dependencia de opioides. El dispositivo es capaz de administrar el agonista opioideo por medio de un gradiente unidireccional (es decir, el flujo que fluye hacia la mucosa) que se crea tras la aplicación del dispositivo a una superficie mucosa.

5 Los dispositivos de la presente invención pueden incluir cualquier combinación o subcombinación de componentes, capas y/o composiciones de, por ejemplo, los dispositivos descritos en la patente estadounidense n.º 6 159 498, patente estadounidense n.º 5 800 832, patente estadounidense n.º 6 585 997, patente estadounidense n.º 6 200 604, patente estadounidense n.º 6 759 059 y/o publicación PCT n.º WO 05/06321. El contenido de estas patentes y publicaciones se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

10

i. Capa mucoadhesiva

En algunas realizaciones, la capa mucoadhesiva es una capa mucoadhesiva bioerosionable o erosionable en agua. En algunas realizaciones, los dispositivos de la presente invención incluyen una capa mucoadhesiva bioerosionable que comprende un entorno de difusión polimérico mucoadhesivo. El dispositivo se adhiere a una superficie mucosa del sujeto en el plazo de aproximadamente 5 segundos tras la aplicación.

15

En algunas realizaciones, el entorno de difusión polimérico mucoadhesivo comprende un agonista opioideo. En algunas realizaciones, el agonista opioideo es buprenorfina. En algunas realizaciones relacionadas con el tratamiento de dependencia de opioides, la dosis de buprenorfina que puede incorporarse en el dispositivo de la presente invención depende de la dosificación de tratamiento deseada que va a administrarse y puede oscilar entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 20 mg de buprenorfina. En otras realizaciones relacionadas con el tratamiento del dolor, la dosis de buprenorfina puede oscilar entre aproximadamente 60 µg y aproximadamente 6 mg. En algunas realizaciones, la dosis baja de buprenorfina comprendida en el dispositivo mucoadhesivo de la invención es de entre aproximadamente 0,075 y 12 mg de buprenorfina, por ejemplo, 0,075 mg, 0,080 mg, 0,085 mg, 20 0,090 mg, 0,095 mg, 0,10 mg, 0,15 mg, 0,20 mg, 0,25 mg, 0,30 mg, 0,35 mg, 0,40 mg, 0,45 mg, 0,50 mg, 0,44 mg, 0,60 mg, 0,65 mg, 0,70 mg, 0,75 mg, 0,80 mg, 0,85 mg, 0,90 mg, 0,95 mg, 1,00 mg, 1,5 mg, 1,75 mg, 2,0 mg, 2,5 mg, 3,0 mg, 3,5 mg, 4,0 mg, 4,5 mg, 5,0 mg, 5,25 mg, 5,5 mg, 6,0 mg, 6,5 mg, 7,0 mg, 7,5 mg, 8,0 mg, 8,5 mg, 9,0 mg, 9,5 mg, 10,0 mg, 10,5 mg, 11,0 mg, 11,5 mg o 12,0 mg de buprenorfina. En una realización, la dosis es de 0,875 mg de buprenorfina. En otra realización, la dosis es de 1,75 mg de buprenorfina. En otra realización, la dosis es de 3,5 mg de buprenorfina. En aún otra realización, la dosis es de 5,25 mg de buprenorfina.

25

30

En algunas realizaciones, el entorno de difusión polimérico mucoadhesivo puede incluir el fármaco, al menos un polímero farmacológicamente aceptable capaz de bioadhesión (el "polímero bioadhesivo"), y puede incluir opcionalmente al menos un polímero formador de película bioerosionable o erosionable en agua (el "polímero formador de película"). Alternativamente, el entorno de difusión polimérico mucoadhesivo puede estar formado por un único polímero que actúa a la vez como polímero bioadhesivo y como primer polímero formador de película. Adicional o alternativamente, el entorno de difusión polimérico mucoadhesivo puede incluir otros plastificantes erosionables en agua y/o polímeros formadores de película erosionables en agua, tales como glicerina y/o polietilenglicol (PEG).

35

40

En algunas realizaciones, el polímero bioadhesivo del entorno de difusión polimérico mucoadhesivo puede incluir cualquier polímero olefínico sustituido o polímero celulósico sustituido erosionable en agua en el que los sustituyentes pueden ser iónicos o estar unidos por enlaces de hidrógeno, tales como grupos ácido carboxílico, grupos hidroxialquilo, grupos amina y grupos amida. Para polímeros celulósicos que contienen hidroxilo, se preferirá una combinación de grupos alquilo e hidroxialquilo para la provisión del carácter bioadhesivo y la razón de estos dos grupos tendrá un efecto sobre la capacidad de dispersión y capacidad de hinchamiento en agua. Los ejemplos incluyen poli(ácido acrílico) (PAA), que opcionalmente puede estar parcialmente reticulado, carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de moderada a altamente sustituida, polivinilpirrolidona (PVP3 que opcionalmente puede estar parcialmente reticulada), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC) de moderada a altamente sustituida o combinaciones de los mismos. En una realización, puede usarse HEMC como polímero bioadhesivo y primer polímero formador de película tal como se describió anteriormente para un entorno de difusión polimérico mucoadhesivo formado por un polímero. Estos polímeros bioadhesivos se prefieren porque tienen propiedades mucoadhesivas buenas e instantáneas en un estado de sistema seco.

45

50

55

En algunas realizaciones, el entorno de difusión polimérico mucoadhesivo, por ejemplo, una capa mucoadhesiva bioerosionable, está compuesto generalmente por polímeros erosionables en agua que incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), poli(ácido acrílico) (PAA) que puede estar o no parcialmente reticulado, carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC) y polivinilpirrolidona (PVP), o combinaciones de los mismos. Otros polímeros mucoadhesivos erosionables en agua también pueden usarse en la presente invención. El término "poli(ácido acrílico)" incluye tanto formas no reticuladas como parcialmente reticuladas, por ejemplo, policarbófilo.

60

También pueden usarse polímeros formadores de película erosionables en agua similares. Los polímeros formadores de película erosionables en agua pueden estar opcionalmente reticulados y/o plastificados con el fin de alterar su cinética de disolución.

65

En algunas realizaciones, las propiedades del entorno de difusión polimérico mucoadhesivo se ven influidas por su pH. En algunas realizaciones, por ejemplo, cuando el entorno de difusión polimérico mucoadhesivo comprende buprenorfina, su pH es de entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 7,5. En una realización, el pH es de entre 4,0 y 6,0, más específicamente, entre 4,5 y 5,5, e incluso más específicamente entre 4,75 y 5,25. En una realización específica, el pH es de 4,75. Ha de entenderse que todos los valores e intervalos entre estos valores e intervalos pretenden estar abarcados por la presente invención.

El pH del entorno de difusión polimérico mucoadhesivo puede ajustarse y/o mantenerse mediante métodos que incluyen, pero no se limitan a, el uso de agentes de tamponamiento, o ajustando la composición del dispositivo de la presente invención.

Los agentes de tamponamiento adecuados para su uso con la presente invención incluyen, por ejemplo, fosfatos, tales como fosfato de sodio; fosfatos monobásicos, tales como dihidrogenofosfato de sodio y dihidrogenofosfato de potasio; fosfatos dibásicos, tales como hidrogenofosfato de disodio e hidrogenofosfato de dipotasio; fosfatos tribásicos, tales como fosfato de trisodio; citratos, tales como citrato de sodio (anhidro o deshidratado) y citrato de trietilo; bicarbonatos, tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; acetatos, tales como acetato de sodio, pueden usarse. En una realización, se usa un único agente de tamponamiento, por ejemplo, un agente de tamponamiento dibásico. En otra realización, se emplea una combinación de agentes de tamponamiento, por ejemplo, una combinación de un agente de tamponamiento tribásico y un agente de tamponamiento monobásico. En algunas realizaciones, la cantidad de agente de tamponamiento que está presente en una composición usada para preparar la capa mucoadhesiva es de aproximadamente el 1 al 20 % de la cantidad del fármaco agonista, por ejemplo, buprenorfina.

ii. Capa de soporte

El dispositivo comprende además al menos un entorno polimérico no adhesivo adicional, por ejemplo, una capa de soporte. Esta capa está dispuesta adyacente al entorno de difusión polimérico mucoadhesivo, por ejemplo, una capa de soporte, funciona facilitando la administración del agonista de opioideo, tal como buprenorfina, a la mucosa. Esta capa adicional puede comprender la misma o diferente combinación de polímeros que el entorno de difusión polimérico mucoadhesivo o el entorno de difusión polimérico no adhesivo.

En algunas realizaciones, la capa de soporte incluye un medicamento adicional, tal como un antagonista opioideo, para hacer que el dispositivo de la invención sea resistente al uso inadecuado. En algunas realizaciones, el antagonista opioideo es naloxona. La dosis de naloxona que puede incorporarse en el dispositivo de la presente invención depende de la dosificación de tratamiento deseada que va a administrarse y puede oscilar entre aproximadamente 100 µg y 5 mg de naloxona para el tratamiento de dependencia, y entre 60 µg y 1,5 mg de naloxona para la indicación de dolor. En algunas realizaciones, la dosis de naloxona es de entre aproximadamente 0,0125 mg y aproximadamente 2,0 mg de naloxona, por ejemplo, 0,0125 mg, 0,0130 mg, 0,0135 mg, 0,0140 mg, 0,0145 mg, 0,0150 mg, 0,0155 mg, 0,0160 mg, 0,0165 mg, 0,0170 mg, 0,0175 mg, 0,0180 mg, 0,0185 mg, 0,0190 mg, 0,0195 mg, 0,02 mg, 0,03 mg, 0,04 mg, 0,05 mg, 0,06 mg, 0,07 mg, 0,08 mg, 0,09 mg, 0,1 mg, 0,145 mg, 0,2 mg, 0,29 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 0,58 mg, 0,6 mg, 0,7 mg, 0,8 mg, 0,87 mg, 0,9 mg, 1,0 mg, 1,1 mg, 1,2 mg, 1,3 mg, 1,4 mg, 1,5 mg, 1,6 mg, 1,7 mg, 1,8 mg, 1,9 mg o 2,0 mg de naloxona. En una realización, la dosis es de 0,145 mg de naloxona. En otra realización, la dosis es de 290 µg de naloxona. En otra realización, la dosis es de 580 µg de naloxona. En aún otra realización, la dosis es de 870 µg de naloxona. En algunas realizaciones, la cantidad de buprenorfina y la cantidad de naloxona dispuestas en el dispositivo están presentes en una razón elegida de manera que la naloxona suprime el efecto de la buprenorfina si la mezcla se inyecta o se inhala. En tal realización, la buprenorfina y naloxona dispuestas en el dispositivo están presentes en una razón p/p que oscila entre 1:4 y 1:10. En una realización preferida, la razón p/p de buprenorfina con respecto a naloxona es de 1:4 a 1:6, en la que 1:6 es la realización más preferida.

En algunas realizaciones, la capa de soporte (es decir, la realización polimérica no adhesiva) funciona como barrera para facilitar el flujo unidireccional del medicamento, por ejemplo, buprenorfina, dispuesto en la capa mucoadhesiva. Tras la aplicación a una superficie mucosa, se crea un gradiente de difusión de un medicamento hacia la mucosa. En otra realización, la capa de soporte puede servir como polímero erosionable que facilita la absorción de buprenorfina en el tejido orofaríngeo. En algunas realizaciones, impide la difusión lejos de la superficie mucosa. En tales casos, la mayoría del medicamento, es decir, al menos el 50 % fluye hacia la mucosa. En otras realizaciones, tal como se representa en la figura 1, el entorno polimérico no adhesivo puede circunscribirse a los límites del entorno de difusión polimérico mucoadhesivo garantizando de ese modo que el medicamento fluye hacia la mucosa.

La capa de soporte (por ejemplo, una capa de soporte no adhesiva erosionable en agua) puede incluir además al menos un polímero formador de película erosionable en agua. Esta capa puede incluir opcionalmente un fármaco. El polímero o polímeros pueden incluir poliéteres y polialcoholes así como polímeros celulósicos con enlaces de hidrógeno que tienen o bien sustitución con grupo hidroxialquilo o bien sustitución con grupo hidroxialquilo y grupo alquilo, preferiblemente con una razón de moderada a alta de grupo hidroxialquilo con respecto a alquilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC),

hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), poli(alcohol vinílico) (PVA), polietilenglicol (PEG), poli(óxido de etileno) (PEO), copolímeros de óxido de etileno-óxido de propileno, copolímeros de óxido de etileno-óxido de propileno, y combinaciones de los mismos. El componente de capa de soporte no adhesiva erosionable en agua puede estar opcionalmente reticulado.

5 En determinadas realizaciones, la capa de soporte no adhesiva está libre de polímeros reticulados. En una realización preferida del dispositivo, la capa de soporte no adhesiva está libre de poli(ácido acrílico). Sin querer restringirse a ninguna teoría específica, se estima que el tiempo de residencia se reduce por la ausencia de dicho poli(ácido acrílico). Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el tiempo de residencia es de entre 15 y 30 minutos.

10 En una realización preferida, la capa de soporte no adhesiva erosionable en agua incluye hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

Los dispositivos de la presente invención pueden incluir componentes que se emplean para, al menos en parte, proporcionar un tiempo de residencia deseado. En algunas realizaciones, esto es un resultado de la selección de la formulación de capa de soporte apropiada, que proporciona una velocidad de erosión más lenta de la capa de soporte. Por tanto, la capa de soporte no adhesiva se modifica adicionalmente para hacer que la capacidad de erosión esté controlada, lo que puede lograrse recubriendo la película de capa de soporte con un polímero más hidrófobo seleccionado de un grupo de polímeros Eudragit™ aprobados por la FDA, etilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa y ftalato de hidroxilpropilmetilcelulosa, que están aprobados para su uso en otras formas de dosificación farmacéutica. Pueden usarse otros polímeros hidrófobos, solos o en combinación con otros polímeros hidrófobos o hidrófilos, siempre que la capa derivada de estos polímeros o combinación de polímeros se erosione en un entorno húmedo. Las características de disolución pueden ajustarse para modificar el tiempo de residencia y el perfil de liberación de un fármaco cuando se incluye en la capa de soporte.

25 En algunas realizaciones, cualquiera de las capas en los dispositivos de la presente invención puede contener también un agente plastificante, tal como propilenglicol, polietilenglicol o glicerina en una pequeña cantidad, del 0 al 15 % en peso, con el fin de mejorar la "flexibilidad" de esta capa en la boca y ajustar la velocidad de erosión del dispositivo. Además, también pueden añadirse humectantes tales como ácido hialurónico, ácido glicólico y otros alfa-hidroxiácidos para mejorar la "suavidad" y "sensación" del dispositivo. Finalmente, pueden añadirse colorantes y opacificantes para ayudar a distinguir la capa de soporte no adhesiva resultante del entorno de difusión polimérico mucoadhesivo. Algunos opacificantes incluyen dióxido de titanio, óxido de zinc, silicato de zirconio, etc.

El dispositivo también puede incluir opcionalmente un agente modificador de la velocidad de disolución farmacéuticamente aceptable, un adyuvante de disgregación farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, polietilenglicol, dextrano, policarbófilo, carboximetilcelulosa o poloxámeros), un plastificante farmacéuticamente aceptable, un agente colorante farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, FD&C azul n.º 1), un opacificante farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, dióxido de titanio), antioxidante farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, acetato de tocoferol), un potenciador de la formación de sistemas farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, poli(alcohol vinílico) o polivinilpirrolidona), un conservante farmacéuticamente aceptable, aromatizantes (por ejemplo, sacarina y menta), agentes neutralizantes (por ejemplo, hidróxido de sodio), agentes de tamponamiento (por ejemplo, fosfato de sodio monobásico o tribásico), o combinaciones de los mismos. Preferiblemente, estos componentes están presentes individualmente a no más de aproximadamente el 1 % del peso final del dispositivo, pero la cantidad puede variar dependiendo de los otros componentes del dispositivo.

45 En algunas realizaciones, el entorno de difusión polimérico no adhesivo, por ejemplo, la capa de soporte, es un entorno tamponado. En algunas realizaciones, el pH de la capa de soporte es de entre 4,0 y 6,0, más específicamente entre 4,2 y 4,7, e incluso más específicamente entre 4,2 y 4,4. En una realización, el pH de la capa de soporte es de 4,25. Ha de entenderse que todos los valores e intervalos entre estos valores e intervalos pretenden estar abarcados por la presente invención.

50 El pH de la capa de soporte puede ajustarse y/o mantenerse mediante métodos que incluyen, pero no se limitan a, el uso de agentes de tamponamiento, o ajustando la composición del dispositivo de la presente invención. En algunas realizaciones, las propiedades del entorno de difusión polimérico se ven influidas por su capacidad de tamponamiento. En algunas realizaciones, se incluyen agentes de tamponamiento en el entorno de difusión polimérico mucoadhesivo. Los agentes de tamponamiento adecuados para su uso con la presente invención incluyen, por ejemplo, fosfatos, tales como fosfato de sodio; fosfatos monobásicos, tales como dihidrogenofosfato de sodio y dihidrogenofosfato de potasio; fosfatos dibásicos, tal como hidrogenofosfato de disodio y hidrogenofosfato de dipotasio; fosfatos tribásicos, tales como fosfato de trisodio; citratos, tales como citrato de sodio (anhidro o deshidratado) y citrato de trietilo; bicarbonatos, tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; acetatos, tales como acetato de sodio, pueden usarse. En una realización, se usa un único agente de tamponamiento, por ejemplo, un agente de tamponamiento dibásico. En otra realización, se emplea una combinación de agentes de tamponamiento, por ejemplo, una combinación de un agente de tamponamiento tribásico y un agente de tamponamiento monobásico. En algunas realizaciones, la capa de soporte comprende el antagonista opiáceo. En otra realización, la capa de soporte comprende un antagonista opiáceo que está presente como una partícula microencapsulada con polímeros. Estos polímeros incluyen, pero no se limitan a alginatos, poli(óxido de etileno), polietilenglicoles, polilactida, poliglicolida, copolímeros de lactida-glicolida, poli-épsilon-caprolactona, poliortoésteres,

65

- 5 polianhídridos y derivados, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(ácido acrílico), y carboximetilcelulosa de sodio, poli(acetato de vinilo), poli(alcoholes vinílicos), polietilenglicol, poli(óxido de etileno), copolímeros de óxido de etileno-óxido de propileno, colágeno y derivados, gelatina, albúmina, poliaminoácidos y derivados, polifosfacenos, polisacáridos y derivados, quitina, polímeros bioadhesivos de quitosano, poli(ácido acrílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio y combinaciones de los mismos.

Ejemplos de la invención

- 10 La invención se entenderá adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Sin embargo, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que los detalles experimentales específicos son solo ilustrativos y no pretenden limitar la invención tal como se describe en el presente documento, que se define mediante las reivindicaciones que siguen a continuación.

15 Ejemplo 1. Preparación de los dispositivos de la invención

Se prepararon varias formulaciones que comprendían diferentes dosis de buprenorfina y naloxona, con las capas de soporte ajustadas a diferentes pH, tal como se describe en la tabla 1 a continuación:

20 *Tabla 1. Formulaciones de la invención*

Formulación n.º	pH de la capa de soporte	pH de la capa mucoadhesiva	Buprenorfina (mg)	Naloxona (mg)	Razón de buprenorfina con respecto a naloxona (p/p)
1	2,8	4,75	0,75	0,1875	4:1
2	2,8	4,75	3,0	0,75	4:1
3	4,25	4,75	0,75	0,1875	4:1
4	4,25	4,75	3,0	0,75	4:1
5	4,25	4,75	0,875	0,15	6:1
6	4,25	4,75	3,5	0,6	6:1
7	4,25	4,75	5,25	0,875	6:1

Los componentes usados para preparar la capa mucoadhesiva para las formulaciones 2, 4 y 6 se resumen en la tabla 2 a continuación:

25

Tabla 2. Componentes para preparar la capa mucoadhesiva a pH 4,75

Componente	Cantidad (mg)		
	Formulación 2, película de 3,11 cm ²	Formulación 4, película de 3,11 cm ²	Formulación 6, película de 3,58 cm ²
Agua purificada	Constituye el 88,911 % p/p de la combinación en húmedo	Constituye el 88,911 % p/p de la combinación en húmedo	Constituye el 88,911 % p/p de la combinación en húmedo
Propilenglicol	0,704	0,704	0,822
Benzoato de sodio	0,082	0,082	0,095
Metilparabeno	0,137	0,137	0,160
Propilparabeno	0,038	0,038	0,045
Óxido férrico amarillo	0,082	0,082	0,095
Ácido cítrico, anhidro	0,082	0,082	0,096
Acetato de vitamina E	0,008	0,008	0,010
Fosfato de sodio monobásico, anhidro	0,521	0,520	0,607
Buprenorfina HCl	3,234	3,234	3,773
Policarbófilo	0,980	0,979	1,143
Hidroxipropilcelulosa	1,051	1,051	1,226
Hidroxietilcelulosa	3,144	3,143	3,668
Carboximetilcelulosa de sodio	8,399	8,398	9,799
Hidróxido de sodio	0,043	0,043	0,051

- 30 La capa mucoadhesiva para las formulaciones 1 y 3 se prepara usando los mismos componentes que para las formulaciones 2 y 4, respectivamente, excepto porque las cantidades de todos los componentes se ajustan en proporción directa a la cantidad de buprenorfina y el tamaño de película de 0,78 cm². De manera similar, la capa mucoadhesiva para las formulaciones 5 y 7 se prepara usando los mismos componentes que para las formulación 6, excepto porque las cantidades de todos los componentes se ajustan en proporción directa a la cantidad de buprenorfina y el tamaño de película de 0,9 cm² para la formulación 5 y 5,37 cm² para la formulación 7.

Los componentes usados para preparar la capa de soporte en la formulación 2 se resumen en la tabla 3 a continuación:

5 **Tabla 3. Componentes para preparar la capa de soporte a pH 2,8 y 4,25**

Componente	Cantidad (mg)		
	Formulación 2, película de 3,11 cm ²	Formulación 4, película de 3,11 cm ²	Formulación 6, película de 3,58 cm ²
Agua purificada	Constituye el 88,911 % p/p de la combinación en húmedo	Constituye el 88,911 % p/p de la combinación en húmedo	Constituye el 88,911 % p/p de la combinación en húmedo
Hidroxipropilcelulosa	-	46,337	56,164
Hidroxietilcelulosa	65,182	22,920	27,740
Benzoato de sodio	0,296	0,371	0,449
Metilparabeno	0,296	0,337	0,408
Propilparabeno	0,074	0,067	0,082
Fosfato de sodio dibásico	-	0,167	0,203
Ácido cítrico, anhidro	2,955	0,412	0,498
Acetato de vitamina E	0,030	0,034	0,041
Sacarina sódica	1,786	1,416	0,054
Óxido férrico amarillo	0,057	0,044	1,751
Citrato de trietilo	3,774	-	-
Aroma cítrico	-	1,989	2,409
Aceite de menta	0,608	-	-
Naloxona HCl	0,916	0,916	0,733

10 La capa de soporte para las formulaciones 1 y 3 se prepara usando los mismos componentes que para las formulaciones 2 y 4, respectivamente, excepto porque las cantidades de todos los componentes se ajustan en proporción directa a la cantidad de naloxona y el tamaño de película de 0,78 cm². De manera similar, la capa de soporte para las formulaciones 5 y 7 se prepara usando los mismos componentes que para la formulación 6, excepto porque las cantidades de todos los componentes se ajustan en proporción directa a la cantidad de buprenorfina y el tamaño de película de 0,9 cm² para la formulación 5 y 5,37 cm² para la formulación 7.

15 Ejemplo 2. Perfiles de absorción para las formulaciones 1 y 2.

20 Éste fue un estudio abierto controlado con principio activo realizado en sujetos sanos con el fin de comparar los parámetros farmacocinéticos de buprenorfina y naloxona a partir de las formulaciones 1 y 2 con comprimidos sublinguales de Suboxone®. Se recogieron para su análisis muestras de sangre antes de la dosis y a las 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 16 horas después de la dosis y se analizaron usando los procedimientos establecidos utilizando cromatografía de líquidos y espectrometría de masas (CL/EM). Los parámetros farmacocinéticos seleccionados para buprenorfina y naloxona total se muestran en las tablas 4 y 5.

25 **Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos seleccionados para buprenorfina y naloxona total para formulaciones de dosis baja.**

Parámetro farmacocinético	Formulación 1 (0,75 mg de buprenorfina / 0,1875 mg de naloxona, capa de soporte a pH 2,8)		Suboxone® (2,0 mg de buprenorfina / 0,5 mg de naloxona)	
	Buprenorfina	Naloxona total	Buprenorfina	Naloxona total
T _{máx} medio (h)	2,29	1,29	1,75	0,92
C _{máx} media (ng/ml)	0,564	2,24	1,28	5,88
AUC _{últ.} media (h*ng/ml)	3,379	4,021	9,177	12,38
AUC _{inf} media (h*ng/ml)	3,868	4,585	10,92	13,26
T _{1/2} media	10,72	2,58	23,72	4,15
Biodisponibilidad absoluta	46 %	-	25 % ¹	-

¹Roy, S.D. *et al.*, Transdermal delivery of buprenorphine through cadaver skin (1994), *J. Pharm. Sci.*, 83:126-130.

30 **Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos seleccionados para buprenorfina y naloxona total para formulaciones de dosis alta**

Parámetro farmacocinético	Formulación 2 (3,0 mg de buprenorfina / 0,75 mg de naloxona, capa de soporte a	Suboxone® (8,0 mg de buprenorfina / 2,0 mg de naloxona)
---------------------------	--	---

	pH 2,8)		Buprenorfina	Naloxona total
	Buprenorfina	Naloxona total		
T _{máx} medio (h)	2,29	1,29	1,75	0,92
C _{máx} media (ng/ml)	0,564	2,24	1,28	5,88
AUC _{últ.} media (h*ng/ml)	3,379	4,021	9,177	12,38
AUC _{inf} media (h*ng/ml)	3,868	4,585	10,92	13,26
T _{1/2} media	10,72	2,58	23,72	4,15
Biodisponibilidad absoluta	50 %	-	25 %	-

Los resultados indican que los valores de C_{máx} y AUC_{inf} para buprenorfina y naloxona total a partir de las formulaciones 1 y 2 son menores que los valores observados a partir de los comprimidos de Suboxone® de control.

5 Ejemplo 3. Perfiles de absorción para las formulaciones 3 y 4.

Se diseñó este estudio para comparar los parámetros farmacocinéticos en plasma de buprenorfina y naloxona a partir de las formulaciones 3 y 4 con comprimidos sublinguales de Suboxone®. Este fue un diseño cruzado, de 2 periodos, de una única dosis con 24 sujetos aleatorizados a uno de dos grupos de 12 sujetos. Cada grupo recibió el dispositivo de la invención y comprimidos de Suboxone® en secuencia al azar, cada uno separado por al menos 5 días. Los sujetos del grupo 1 recibieron un único comprimido de Suboxone® de dosis baja (que contenía 2,0 mg de buprenorfina y 0,5 mg de naloxona) y una única dosis de la formulación 3. Los sujetos del grupo 2 recibieron un único comprimido de Suboxone® de dosis alta (que contenía 8,0 mg de buprenorfina y 2,0 mg de naloxona) y una única dosis de la formulación 4. Se coadministró naltrexona aproximadamente 12 horas y 30 minutos antes y aproximadamente 12 y 24 horas después de las dosis de fármaco en estudio individuales. Se recogieron muestras de sangre en serie para los análisis farmacocinéticos antes de la dosis y a las 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 165, 180, 210, 240, 270, 300, 330 y 360 minutos después de la dosis y a las 8, 10, 12, 24 y 48 horas después de la dosis. Se analizaron las muestras de sangre usando los procedimientos establecidos utilizando cromatografía de líquidos y espectrometría de masas (CL/EM). Los parámetros farmacocinéticos seleccionados para buprenorfina y naloxona libre se muestran en las tablas 6 y 7.

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos seleccionados para buprenorfina y naloxona libre para formulaciones de dosis baja

Parámetro farmacocinético	Formulación 3 (0,75 mg de buprenorfina / 0,1875 mg de naloxona, capa de soporte a pH 4,25)		Suboxone® (2,0 mg de buprenorfina / 0,5 mg de naloxona)	
	Buprenorfina	Naloxona libre	Buprenorfina	Naloxona libre
T _{máx} medio (h)	2,11	1,17	1,8	0,85
C _{máx} media (ng/ml)	1,10	0,0528	0,853	0,0441
AUC _{últ.} media (h*ng/ml)	5,325	0,1297	6,321	0,1151
AUC _{inf} media (h*ng/ml)	5,938	0,1346	7,339	0,1208
T _{1/2} media	10,10	1,22	20,33	2,06
Biodisponibilidad absoluta	75 %	-	25 %	-

Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos seleccionados para buprenorfina y naloxona libre para formulaciones de dosis alta

Parámetro farmacocinético	Formulación 4 (3,0 mg de buprenorfina / 0,75 mg de naloxona, capa de soporte a pH 4,25)		Suboxone® (8,0 mg de buprenorfina / 2,0 mg de naloxona)	
	Buprenorfina	Naloxona libre	Buprenorfina	Naloxona libre
T _{máx} medio (h)	2,17	1,05	1,70	0,92
C _{máx} media (ng/ml)	3,44	0,233	3,21	0,152
AUC _{últ.} media (h*ng/ml)	19,46	0,5815	23,05	0,4529
AUC _{inf} media (h*ng/ml)	21,50	0,5884	29,76	0,471
T _{1/2} media	18,82	2,80	29,21	6,33
Biodisponibilidad absoluta	65 %	-	25 %	-

Los resultados indican que, inesperadamente, la absorción de buprenorfina a partir de las formulaciones 3 y 4 aumenta, en comparación con el control. Este aumento en la absorción de buprenorfina es particularmente sorprendente en vista de los resultados del ejemplo 2 y está provocado por el cambio de pH de la capa de soporte desde 2,8 en las formulaciones 1 y 2 hasta 4,25 en las formulaciones 3 y 4.

Los resultados también indican que los valores de C_{máx} para buprenorfina a partir de las formulaciones 3 y 4 son similares a los valores de los comprimidos de Suboxone® de control y que los valores de AUC_{inf} para buprenorfina a

partir de los dispositivos de la invención son ligeramente menores que los valores a partir de los comprimidos de Suboxone® correspondientes. Además, los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{inf} para naloxona libre (no conjugada) son mayores que los valores a partir de los comprimidos de Suboxone® correspondientes.

5 Ejemplo 4. Perfiles de absorción para las formulaciones 5, 6 y 7.

Se diseñó este estudio para evaluar los parámetros farmacocinéticos en plasma para la exposición a buprenorfina y naloxona tras la administración de las formulaciones 5, 6 y 7 que comprenden buprenorfina y naloxona presentes en la razón p/p de 6:1 de buprenorfina con respecto a naloxona y con la capa de soporte formulada a pH de 4,25. Se diseñó también este estudio para demostrar la linealidad de la exposición a buprenorfina a lo largo del intervalo de dosis. Además, se compararon los perfiles farmacocinéticos tras la administración de cuatro dispositivos preparados según la formulación 5 (4 × 0,875/0,15 mg de buprenorfina/ naloxona) con los de un único dispositivo preparado según la formulación 6 que contenía una dosis equivalente de principios activos (3,5/0,6 mg de buprenorfina/naloxona).

Éste fue un estudio abierto cruzado de cuatro periodos, de una única dosis, realizado en 20 sujetos sanos. Cada sujeto recibió 4 dosis de buprenorfina en los dispositivos de la invención en una secuencia al azar, cada dosis separada por al menos 7 días. Las dosis administradas fueron 0,875/0,15 mg, 3,5/0,6 mg, 5,25/0,9 mg y 4 × 0,875/0,15 mg de buprenorfina/naloxona en los dispositivos preparados según las formulaciones 5, 6, 7 y 5, respectivamente. Se coadministró naltrexona aproximadamente 12 horas y 30 minutos antes y aproximadamente 12 y 24 horas después de las dosis de fármaco en estudio individuales. Se recogieron muestras de sangre en serie para los análisis farmacocinéticos antes de la dosis y 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 165, 180, 210, 240, 270, 300, 330 y 360 minutos después de la dosis y a las 8, 10, 12, 24 y 48 horas tras la dosis. Se analizaron las muestras de sangre usando los procedimientos establecidos utilizando cromatografía de líquidos y espectrometría de masas (CL/EM). Los parámetros farmacocinéticos seleccionados para buprenorfina y naloxona libre se muestran en las tablas 8 y 9.

Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos seleccionados para buprenorfina y naloxona libre para las formulaciones 5 y 7

Parámetro farmacocinético	Formulación 5 (0,875 mg de buprenorfina / 0,15 mg de naloxona, capa de soporte a pH 4,25)		Formulación 7 (5,25 mg de buprenorfina / 0,875 mg de naloxona, capa de soporte a pH 4,25)	
	Buprenorfina	Naloxona libre	Buprenorfina	Naloxona libre
$T_{m\acute{a}x}$ medio (h)	2,84	1,13	2,71	1,38
$C_{m\acute{a}x}$ media (ng/ml)	1,15	0,0443	5,13	0,182
$AUC_{\acute{u}lt.}$ media (h*ng/ml)	7,372	0,1166	33,28	0,4892
AUC_{inf} media (h*ng/ml)	8,380	0,1202	36,19	0,5233
Biodisponibilidad absoluta	~60 %	-	~60 %	-

Tabla 9. Parámetros farmacocinéticos seleccionados para buprenorfina y naloxona libre para la formulación 6 y la formulación 5 administrada como 4 dosis

Parámetro farmacocinético	Formulación 6 (3,5 mg de buprenorfina / 0,6 mg de naloxona, capa de soporte a pH 4,25)		4 × formulación 5 (0,875 mg de buprenorfina / 0,15 mg de naloxona, capa de soporte a pH 4,25)	
	Buprenorfina	Naloxona libre	Buprenorfina	Naloxona libre
$T_{m\acute{a}x}$ medio (h)	2,78	1,48	2,75	1,38
$C_{m\acute{a}x}$ media (ng/ml)	4,03	0,179	3,89	0,182
$AUC_{\acute{u}lt.}$ media (h*ng/ml)	24,77	0,4801	25,33	0,4892
AUC_{inf} media (h*ng/ml)	27,32	0,4883	27,29	0,5233
Biodisponibilidad absoluta	~60 %	-	-	-

Los resultados del estudio indican que el cambio de la razón p/p de buprenorfina con respecto a naloxona desde 4:1 hasta 6:1 da como resultado una exposición a naloxona reducida que está más en consonancia con la exposición necesaria para precipitar la abstinencia si se usa indebidamente pero no tanta como para precipitar la abstinencia si se usa tal como se indica. Los resultados también indican que la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{inf} de buprenorfina a partir de las formulaciones 5, 6 y 7 son proporcionales a la dosis. La proporcionalidad a la dosis de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{inf} de buprenorfina también se ilustran mediante los gráficos mostrados en las figuras 2 y 3, respectivamente.

Ejemplo 5. Estudio de abstinencia de naloxona

Los dispositivos transmucosos de la invención que se preparan según las formulaciones 1, 3 y 5 comprenden dosis relativamente pequeñas de buprenorfina y naloxona (0,75 mg/0,19 mg y 0,875/0,15 mg de buprenorfina/naloxona, en comparación con 2 mg/0,5 mg buprenorfina/naloxona contenidos en el comprimido de Suboxone® equivalente). Mientras que la dosis inferior de la naloxona puede ser beneficiosa para el paciente que usa el producto

correctamente, puede no producir la reacción de aversión prevista experimentada por los que son dependientes de opioides agonistas completos. Por consiguiente, el objetivo del estudio era determinar la dosis eficaz mínima de naloxona que producirá una respuesta de abstinencia cuando se administra con una dosis de 0,75 mg de buprenorfina en sujetos dependientes de opioides. El objetivo secundario del estudio era determinar si la administración de una dosis de 0,75 mg de buprenorfina sin naloxona producirá una respuesta de abstinencia en sujetos dependientes de opioides.

Población de estudio

Se diseñó el estudio para incluir un total de 12 sujetos adultos que completaran el estudio de grupos cruzados de 4 periodos. Los sujetos eran elegibles para su inclusión en el estudio si cumplían todos de los siguientes criterios:

los sujetos experimentaban dolor no oncológico de moderado a intenso crónico que se habían tratado con > 100 mg de equivalentes de morfina al día durante al menos 3 meses antes del estudio;

los sujetos presentaban signos y síntomas de abstinencia (es decir, puntuación de COWS \geq 5) tras la administración de naloxona durante la exposición a naloxona.

Descripción del medicamento en estudio

Durante la visita de tratamiento hospitalaria, los sujetos recibieron una única dosis en bolo i.v. de 3 ml de cada uno de los siguientes tratamientos separados por al menos 72 horas:

a) 0,75 mg de buprenorfina (B)

b) 0,75 mg de buprenorfina + 0,1 mg de naloxona (BN1)

c) 0,75 mg de buprenorfina + 0,2 mg de naloxona (BN2)

d) Placebo (solución glucosada al 5 %) (P)

Procedimientos de estudio

Los sujetos elegibles presentaban signos de abstinencia, por ejemplo, tenían una respuesta positiva (COWS \geq 5) a la prueba de abstinencia de naloxona, tras la administración de hasta ocho dosis i.v. de 0,05 mg de naloxona.

Escala clínica de abstinencia de opioides

Se usó la escala clínica de abstinencia de opioides (COWS) para evaluar los síntomas de la abstinencia de opioides. La escala contiene 11 ítems para clasificar los signos y síntomas de la abstinencia de opioides, incluyendo frecuencia cardíaca, malestar gastrointestinal, sudoración, temblores, inquietud, bostezos, tamaño de la pupila, ansiedad o irritabilidad, dolores óseos o articulares, piel de gallina, goteo nasal, lagrimeo. Cada síntoma se clasifica en una escala única. Las puntuaciones totales para la escala oscilan entre 0 y 48, indicando las puntuaciones de 5-12 abstinencia leve; indicando las puntuaciones de 13-24 abstinencia moderada; indicando las puntuaciones de 25-36 abstinencia moderadamente intensa; e indicando las puntuaciones > 36 abstinencia intensa.

Escala de agonistas opioides

Se les pidió a los sujetos que evaluaran los siguientes ítems: asentir con la cabeza, sensación de pesadez o de pereza, boca seca, despreocupación, buen humor, energía, náuseas, picor cutáneo, sensación de relajación, vagancia, muy animado, mareo agradable, fuerza, estado de embriaguez, simpatía y nerviosismo usando una escala de Likert de 5 puntos (0 = en absoluto, 1 = un poco, 2 = moderadamente, 3 = bastante y 4 = extremadamente).

Análisis estadístico

Se usaron estadísticos descriptivos para resumir los resultados de los análisis de FD en cada punto temporal para cada grupo de tratamiento, sin pruebas estadísticas formales. Se ajustó un modelo de efectos mixtos a los datos para el cambio respecto al periodo basal en la puntuación total en donde el modelo incluía factores para: el cambio medio global; efectos fijos debidos a la secuencia; tratamiento, tiempo y periodo; y un efecto aleatorio para sujetos anidado dentro de la secuencia.

Se obtuvieron los cambios en la media de mínimos cuadrados y los errores estándar y se usaron para construir IC del 95 % para las diferencias entre los tratamientos de un modo por parejas. Se excluyeron los datos de sujetos recogidos después de la administración de tratamiento de rescate (es decir, el tiempo en el que los sujetos alcanzan una puntuación de COWS total de 13 o más) para minimizar el efecto de confusión del tratamiento de rescate sobre los análisis de FD.

Para la puntuación de COWS total solo, la puntuación de tiempo transcurrido hasta obtener la puntuación total de ≥ 13 se calculó como tiempo (horas) desde la primera dosis hasta que el sujeto notifica una puntuación total de ≥ 13 . Los sujetos que no alcanzaron una puntuación total de 13 o más se censuraron a las 24 horas. Este criterio de valoración se resumió usando el método de Kaplan-Meier e IC del 95 % presentados para la mediana para cada grupo de tratamiento.

Resultados

10 *Puntuación de COWS total, y resultados del tratamiento de rescate*

15 El número de sujetos con puntuación de COWS total de al menos 7 en la primera hora tras la dosis se muestra en el lado izquierdo de la FIGURA 4. Ocho sujetos tratados con buprenorfina sola tenían un valor de COWS de al menos 7 en comparación con 9 en el grupo de buprenorfina más 0,1 mg de naloxona, 12 sujetos en el grupo de buprenorfina más 0,2 mg de naloxona, y dos tratados con placebo. De manera similar, se registraron COWS ≥ 13 para 6 sujetos tratados con buprenorfina, 9 sujetos tratados con buprenorfina y 0,1 mg de naloxona, 10 sujetos tratados con buprenorfina y 0,2 mg de naloxona y 2 tratados con placebo. Dos de los 15 sujetos experimentaron abstinencia en cada uno de los tratamientos en estudio, incluyendo placebo.

20 En el grupo de buprenorfina sola, 7 (47 %) de los 15 sujetos experimentaron abstinencia moderada con una puntuación de COWS de al menos 13, y los 7 recibieron tratamiento de rescate. En los 8 sujetos que no recibieron tratamiento de rescate, la mediana de COWS 1 hora después de la dosis era de 1.

25 En el grupo de buprenorfina más 0,1 mg de naloxona, 9 sujetos (60 %) tenían COWS ≥ 13 y los 9, más un sujeto adicional que recibió tratamiento de rescate. En los 5 sujetos que no recibieron tratamiento de rescate, la mediana de COWS una hora después de la dosis era de 0.

30 En el grupo de buprenorfina más 0,2 mg de naloxona, 11 sujetos (73 %) tenían una puntuación de COWS de al menos 13 y cada uno de estos recibió tratamiento de rescate. En los 4 sujetos que no recibieron tratamiento de rescate, la mediana de COWS una hora después de la dosis era de 3.

Tabla 10. Resumen de puntuaciones de COWS totales y resultados del tratamiento de rescate

Parámetro	B (n = 15)	BN1 (n = 15)	BN2 (n = 15)	p (n = 15)
COWS ≥ 13 , n (%)	7 (47 %)	9 (60 %)	11 (73 %)	2 (1 %)
Recibieron tratamiento de rescate, n (%)	7 (47 %)	10 (67 %)	11 (73 %)	2 (1 %)
Mediana de COWS una hora después de la dosis	1	0	3	0

35 *Cuestionario de efecto farmacológico (DEQ) - Mediana de valores observados 1 hora después de la dosis*

En la tabla 6 a continuación se muestran las respuestas del DEQ después de una hora en los sujetos que no recibieron tratamiento de rescate.

40 La mediana de puntuaciones de DEQ para cada parámetro en todos menos el grupo de BN2 fue cero o casi cero una hora después de la dosis. En cambio, el grupo de BN2 tenía puntuaciones significativamente superiores en el efecto farmacológico, náuseas, mal efecto, mareo y malestar.

45 La mediana de la puntuación para el buen efecto y el nivel de euforia era cero después de una hora en todos los grupos de tratamiento.

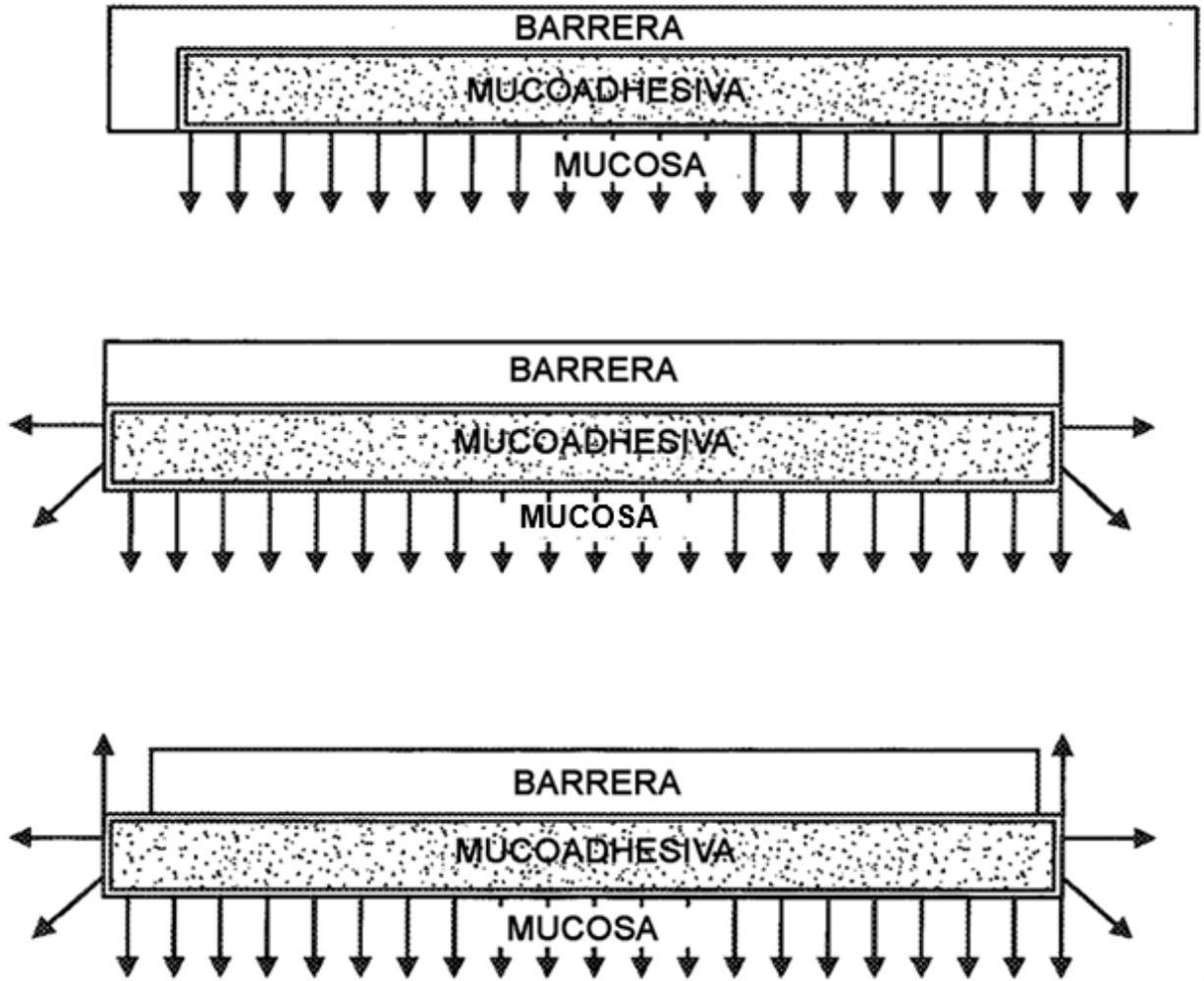
Tabla 11. Mediana de respuestas del DEQ después de una hora en sujetos que no recibieron tratamiento de rescate.

Parámetro	B (n = 15)	BN1 (n = 15)	BN2 (n = 15)	p (n = 15)
Efecto farmacológico	2	0	49	0
Náuseas	0	0	38	0
Similar a la droga	0	0	0	0
Buen efecto	0	0	0	0
Mal efecto	0	0	27	0
Mareo	0	0	14	0
Sensación de somnolencia	0	0	0	0
Malestar	0	0	30	0
Nivel de euforia	0	0	0	0

5 Los resultados de este estudio doble ciego, controlado por placebo, en sujetos dependientes de opioides indican que dosis de buprenorfina intravenosas de 0,75 mg tienen poco potencial de uso indebido, y que la adición de naloxona aumenta la incidencia de abstinencia, así como evaluaciones farmacológicas negativas. Por tanto, la naloxona a dosis de 0,1 y 0,2 mg proporciona un efecto de disuasión del uso indebido a una dosis de 0,75 mg de buprenorfina cuando se administra por vía intravenosa a sujetos dependientes de opioides.

REIVINDICACIONES

- 5
1. Dispositivo mucoadhesivo que disuade del uso inadecuado para su uso en el manejo del dolor o la dependencia de opioides, comprendiendo el dispositivo:
- una capa mucoadhesiva que comprende una cantidad eficaz de buprenorfina tamponada a un pH de entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 6,0; y
- una capa de soporte tamponada a un pH de entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 4,8.
- 10
2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que la capa de soporte comprende una cantidad eficaz de naloxona y en el que la razón p/p de buprenorfina con respecto a naloxona presente en el dispositivo es de entre 1:1 y 10:1.
- 15
3. Dispositivo según la reivindicación 2, en el que la razón p/p de buprenorfina con respecto a naloxona presente en el dispositivo es de 6:1.
- 20
4. Dispositivo según la reivindicación 3, en el que la capa mucoadhesiva se tampona a un pH de entre aproximadamente 4,50 y aproximadamente 5,50 y en el que la capa de soporte se tampona a un pH de entre aproximadamente 4,10 y aproximadamente 4,4.
- 25
5. Dispositivo según la reivindicación 4, en el que la capa mucoadhesiva se tampona a un pH de aproximadamente 4,75 y la capa de soporte se tampona a un pH de aproximadamente 4,25.
- 30
6. Dispositivo según la reivindicación 1, que comprende aproximadamente 0,075-12 mg de buprenorfina.
7. Dispositivo según la reivindicación 2, que comprende aproximadamente 0,0125-2 mg de naloxona.
8. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que la biodisponibilidad de buprenorfina absorbida a partir del dispositivo es mayor del 40 %.



Realizaciones a modo de ejemplo de la invención

FIG. 1

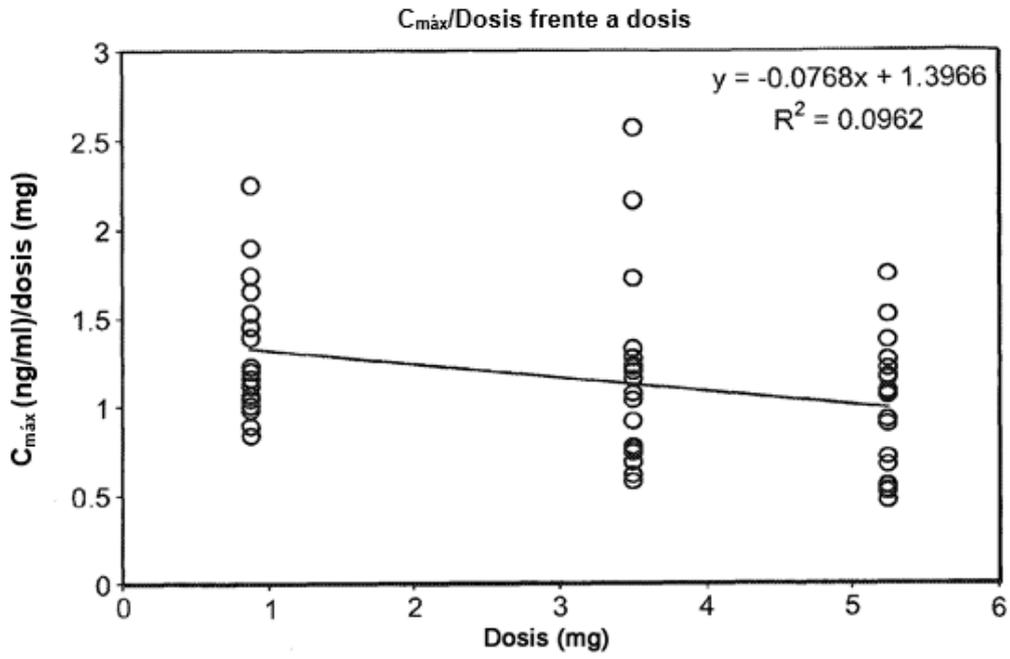


FIG. 2

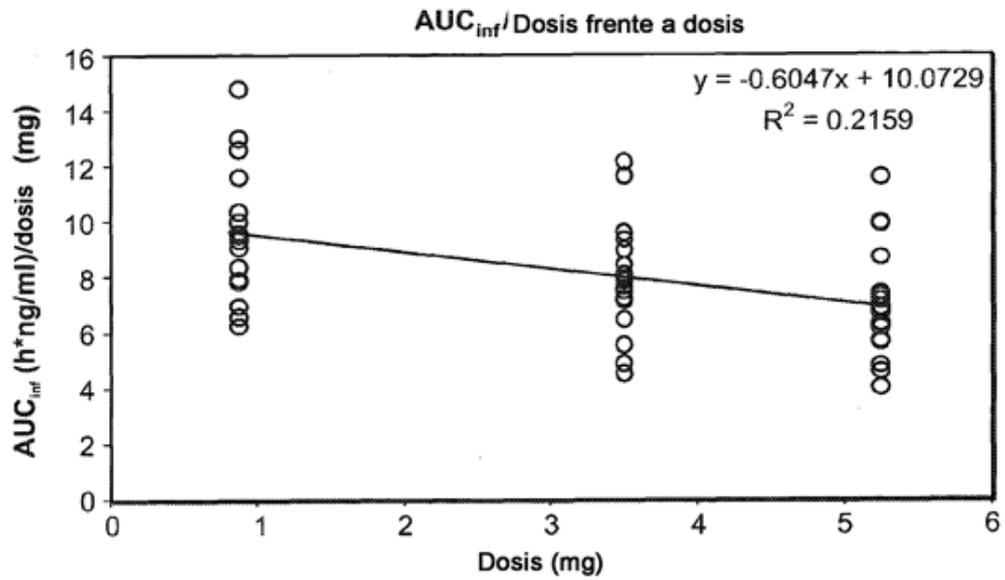


FIG. 3

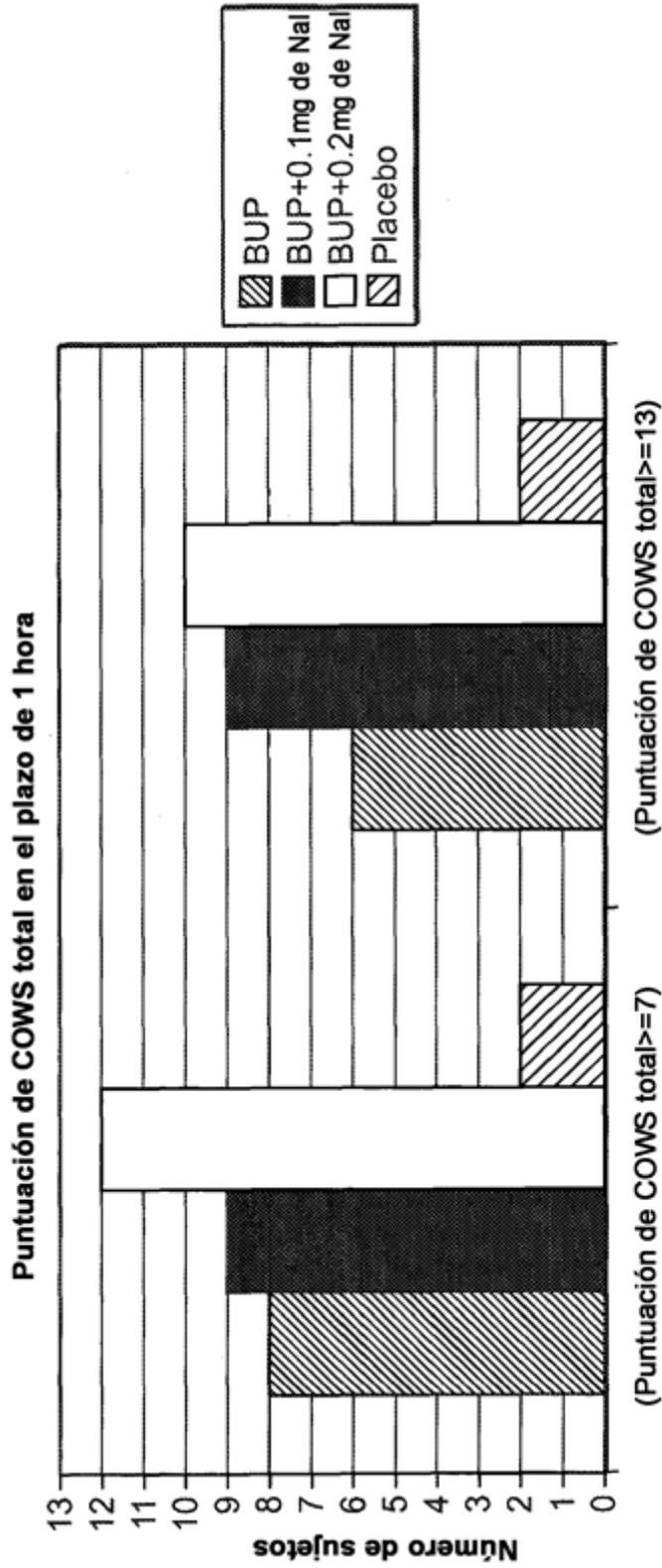


FIG. 4

Mediana del cambio desde el periodo basal hasta 6 horas

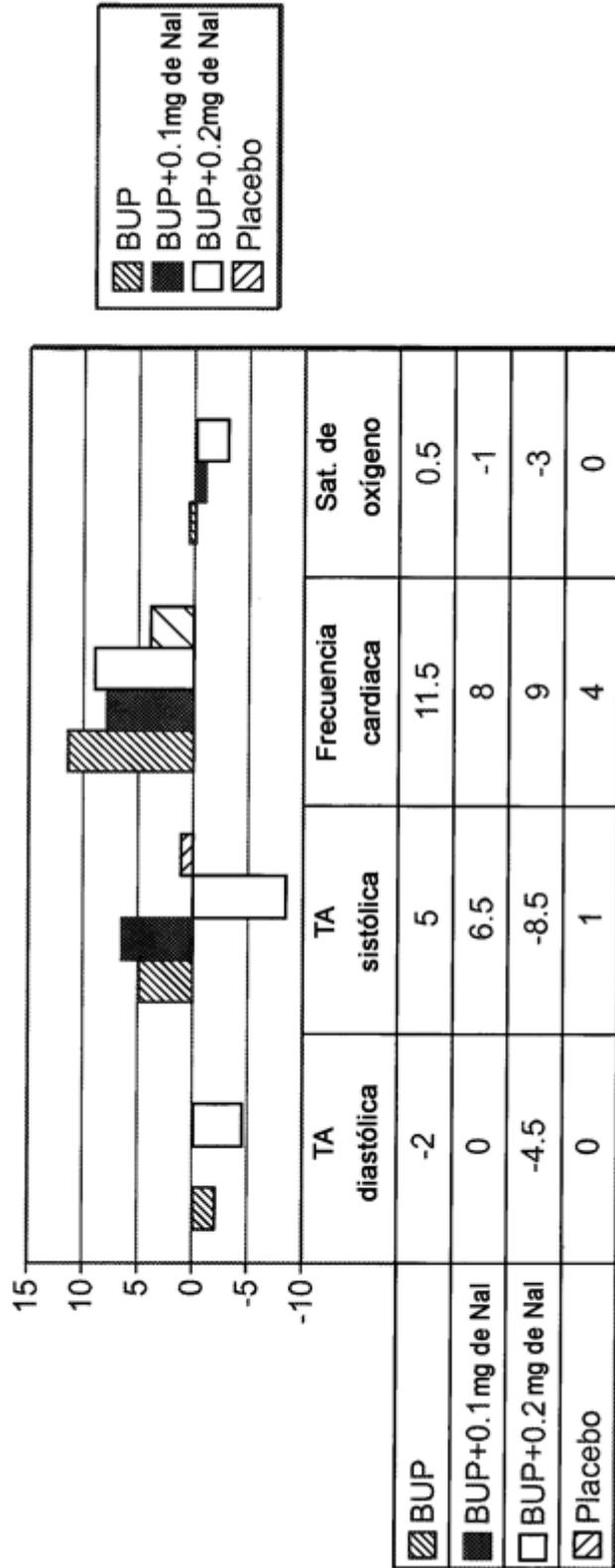


FIG. 5