

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 777**

51 Int. Cl.:

A61F 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.06.2009 PCT/US2009/048325**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2010 WO10008863**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2009 E 09798502 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2293751**

54 Título: **Dispositivos de administración mucosa multidireccionales y métodos de uso**

30 Prioridad:

23.06.2008 US 74918

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

17.04.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**VASISHT, NIRAJ y
FINN, ANDREW**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 663 777 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 de administración mucosa multidireccionales y métodos de uso

5 Solicitud relacionada

Esta solicitud reivindica el beneficio y prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 61/074 918, presentada el 23 de junio de 2008.

10 Sumario de la invención

En el presente documento se divulgan dispositivos de administración farmacéutica para su uso en métodos de administración por vía transmucosa de buprenorfina a un sujeto y métodos de producción de tales dispositivos. Sin querer limitarse a ninguna teoría particular, se cree que los dispositivos de administración farmacéutica de la presente invención permiten una carga mejorada de buprenorfina, y en algunas realizaciones, captación potenciada de buprenorfina en un sujeto permitiendo simultáneamente al menos dos sitios de adhesión y administración del fármaco para cada dispositivo. Por ejemplo, los dispositivos de administración farmacéutica a modo de ejemplo de la presente invención pueden incluir al menos dos superficies mucoadhesivas de manera que la buprenorfina se absorbe a través de ambas superficies mucosas simultáneamente.

En el presente documento se proporcionan dispositivos para su uso en métodos de administración por vía transmucosa de buprenorfina a un sujeto que lo necesita, administrando a dicho sujeto que lo necesita un dispositivo de administración farmacéutica delgado y flexible. El dispositivo se compone de una primera superficie mucoadhesiva para la administración transmucosa de buprenorfina y una segunda superficie mucoadhesiva, opuesta a la primera superficie mucoadhesiva, para la administración transmucosa de buprenorfina. El dispositivo también incluye un fármaco que puede ser objeto de abuso y un antagonista incorporado en el mismo, en el que el fármaco que puede ser objeto de abuso es buprenorfina y el antagonista es naloxona. Las superficies mucoadhesivas primera y segunda se definen por al menos una capa de película mucoadhesiva delgada y flexible. Se administra una cantidad eficaz de buprenorfina a un sujeto tras la administración. Ambas superficies mucoadhesivas están formuladas para la administración transmucosa de buprenorfina. En otras realizaciones determinadas, el dispositivo es bioerosionable. El dispositivo, por ejemplo, puede erosionarse en la cavidad bucal.

En algunas realizaciones, el dispositivo incluye una primera y una segunda superficie mucoadhesiva que se encuentran en lados opuestos de una única capa mucoadhesiva. Es decir, las superficies mucoadhesivas primera y segunda se definen por una única capa mucoadhesiva. En otras realizaciones, el dispositivo es un dispositivo multicapa que comprende al menos dos capas mucoadhesivas, en el que las superficies mucoadhesivas primera y segunda se definen por al menos una capa de película mucoadhesiva delgada y flexible primera y segunda. Hay determinadas realizaciones en las que las superficies mucoadhesivas primera y segunda se encuentran en lados opuestos de las dos capas más externas.

En algunas realizaciones, el dispositivo contiene al menos una capa intermedia. Por ejemplo, un dispositivo que tiene dos capas de película mucoadhesiva delgada y flexible puede tener una capa intermedia dispuesta entre las dos capas de película mucoadhesiva, de manera que las dos superficies mucoadhesivas de las capas de película mucoadhesiva se oponen entre sí.

En algunas realizaciones, el dispositivo contiene además una matriz resistente al abuso y un antagonista asociado con la matriz resistente al abuso, de manera que se evita el abuso de buprenorfina. En algunas realizaciones, la capa intermedia incluye la matriz resistente al abuso y un antagonista asociado con la matriz resistente al abuso, de manera que el antagonista no está sustancialmente disponible por vía transmucosa. En algunas realizaciones, la matriz resistente al abuso está dispuesta entre una primera capa mucoadhesiva y una segunda capa mucoadhesiva. En algunas realizaciones, se encapsula el antagonista de la matriz resistente al abuso dentro del dispositivo. En determinadas realizaciones, el antagonista se encapsula dentro de al menos una capa mucoadhesiva. Algunas realizaciones contemplan la microencapsulación del antagonista en el dispositivo tal como en la capa intermedia o en una cualquiera de las capas mucoadhesivas.

En algunas realizaciones, el dispositivo también incluye una capa intermedia dispuesta entre las dos capas o superficies mucoadhesivas, en la que la capa intermedia es oclusiva a buprenorfina. La capa intermedia, en algunas realizaciones, es oclusiva, de manera que la buprenorfina incorporada en la primera y/o segunda capa mucoadhesiva no se difunde desde esta capa en la otra capa. Una capa oclusiva prohíbe la difusión de buprenorfina desde la primera capa mucoadhesiva hasta la segunda capa mucoadhesiva o desde la segunda capa mucoadhesiva hasta la primera capa mucoadhesiva. En algunas realizaciones, la matriz resistente al abuso se incorpora en la capa intermedia. En otras realizaciones, la matriz resistente al abuso se incorpora en la capa intermedia mediante encapsulación.

También se proporcionan otras realizaciones en las que se incorpora buprenorfina en la primera capa o superficie mucoadhesiva, la segunda capa o superficie mucoadhesiva, o cualquier combinación de las capas o superficies. El

agente activo es un fármaco que puede ser objeto de abuso, es decir, buprenorfina.

5 En otras realizaciones, el dispositivo para su uso en los métodos anteriores incluye una matriz resistente al abuso y un antagonista asociado con la matriz resistente al abuso, de manera que se evita el abuso de buprenorfina. El antagonista puede incluir naloxona. En algunas realizaciones, el sujeto experimenta un estado de abstinencia moderada.

10 Los dispositivos también abarcan realizaciones en las que la buprenorfina se administra por vía transmucosa a dos o más superficies mucosas. Otras realizaciones contemplan la transmisión simultánea o secuencial a las superficies mucosas.

15 Algunas realizaciones contemplan la administración del dispositivo a un sujeto aplicando el dispositivo a una cavidad mucosa del sujeto, de manera que hay adhesión del dispositivo de administración a al menos dos superficies de la cavidad mucosa y difusión de buprenorfina a través de al menos dos superficies de la cavidad mucosa.

20 En algunas realizaciones, se administra una cantidad eficaz de buprenorfina al sujeto en menos de aproximadamente 1 hora. En otras realizaciones, el tiempo de administración es de menos de aproximadamente 45 minutos, o menos de aproximadamente 30 minutos, o menos de aproximadamente 20 minutos, o menos de aproximadamente 15 minutos. En algunas realizaciones, el tiempo de residencia efectivo es de aproximadamente 20 minutos o aproximadamente 30 minutos.

Los métodos incluyen determinadas realizaciones de manera que, tras la administración del dispositivo, el sujeto no experimenta náuseas significativas.

25 En algunas realizaciones, se logra la aparición de analgesia en menos de aproximadamente 1,0 hora, o 0,5 horas, 0,25 horas, o 0,1 horas.

30 El agente activo en el dispositivo es buprenorfina y oscila en cantidad entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 60 mg. El $T_{m\acute{a}x}$ es menos de aproximadamente 100 minutos en algunas realizaciones, mientras que, en otras, el $T_{m\acute{a}x}$ es menos de aproximadamente 80 minutos, menos de aproximadamente 60 minutos, menos de aproximadamente 30 minutos o menos de aproximadamente 20 minutos. Algunas realizaciones contemplan aproximadamente el 30 %, el 40 %, el 50 %, el 60 % o el 70 % de biodisponibilidad de la buprenorfina.

35 En determinadas realizaciones, el dispositivo para su uso en los métodos anteriores contiene aproximadamente 16 mg de buprenorfina y proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 5,95 ng/ml u 8,0 ng/ml. En algunas otras realizaciones, la $C_{m\acute{a}x}$ es de aproximadamente 3,0 ng/ml o aproximadamente 4,5 ng/ml cuando el dispositivo contiene 8 mg de buprenorfina. Cuando el dispositivo contiene aproximadamente 4 mg de buprenorfina, determinadas realizaciones proporcionan una $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 1,84 ng/ml o aproximadamente 2,5 ng/ml.

40 También se proporcionan determinados dispositivos para su uso en otros métodos en el presente documento para el tratamiento de la adicción a determinados agentes activos, por ejemplo, un opioide, mediante la administración de cualquiera de los dispositivos divulgados en el presente documento.

45 En otras realizaciones determinadas, se proporcionan dispositivos para su uso en métodos para el tratamiento del dolor. En algunas realizaciones el dolor es dolor oncológico intercurrente.

En determinadas realizaciones, los dispositivos anteriores administran una cantidad eficaz de buprenorfina al sujeto en una dosis unitaria.

50 **Breve descripción de los dibujos**

55 La figura 1 es una representación de un dispositivo de administración farmacéutica mucoadhesivo de doble cara a modo de ejemplo, que tiene una única capa (10) de película mucoadhesiva delgada y flexible, en el que ambas superficies superior (30) e inferior (40) son capaces de adhesión mucosa.

La figura 2 es una representación de un dispositivo mucoadhesivo de doble cara bicapa a modo de ejemplo, que tiene dos capas (10 y 20) mucoadhesivas, en el que ambas superficies superior (30) e inferior (40) son capaces de adhesión mucosa.

60 La figura 3 es una representación de un dispositivo mucoadhesivo de doble cara tricapa a modo de ejemplo que tiene dos capas (10 y 20) mucoadhesivas más externas, en el que las dos capas más externas tienen superficies (30 y 40) mucoadhesivas opuestas. Las superficies superior e inferior son capaces de adhesión mucosa. La capa (50) intermedia también puede incluir naloxona.

65 **Descripción detallada de la invención**

Con el fin de describir más clara y concisamente el objeto de las reivindicaciones, se pretende que las siguientes definiciones proporcionen una guía sobre el significado de los términos usados en el presente documento.

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

10 Los términos “fármaco que puede ser objeto de abuso” o “fármaco”, tal como se usan de manera intercambiable en el presente documento, se refieren a cualquier sustancia o agente farmacéuticamente activo que tiene la capacidad de promover el abuso, alta tolerancia con el uso prologando y/o dependencia química o física. Los fármacos que pueden ser objeto de abuso incluyen, pero no se limitan a, fármacos para el tratamiento del dolor tales como un analgésico opioide, por ejemplo, y opioide o un opiáceo.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “antagonista” se refiere a un resto que hace que el agente activo no esté disponible para producir un efecto farmacológico, inhibe la función de un agonista, por ejemplo, un fármaco que puede ser objeto de abuso, en un receptor específico, o produce un efecto farmacológico adverso. Sin querer limitarse a ninguna teoría particular, se cree que los antagonistas generalmente no alteran la estructura química del fármaco que puede ser objeto de abuso en sí, sino que más bien actúan, al menos en parte, mediante un efecto en el sujeto, por ejemplo, uniéndose a los receptores e impidiendo el efecto del agonista. Los antagonistas pueden competir con un agonista por un sitio de unión específico (antagonistas competitivos) y/o pueden unirse a un sitio de unión diferente del agonista, impidiendo el efecto del agonista por medio del otro sitio de unión (antagonistas no competitivos). Los ejemplos no limitativos de antagonistas incluyen anticuerpos neutralizantes de opioides; antagonistas opioideos tales como naloxona, naltrexona y nalmefeno; agentes disfóricos o irritantes tales como escopolamina, ketamina, atropina o aceites de mostaza; o cualquier combinación de los mismos. En una realización, el antagonista es naloxona o naltrexona.

30 El término “matriz resistente al abuso” se refiere generalmente a una matriz con la que se asocia un antagonista de un fármaco que puede ser objeto de abuso. Una matriz resistente al abuso es una matriz que libera eficazmente el antagonista cuando se usa el dispositivo de manera abusiva (por ejemplo, disuelto en agua en un intento por extraer el fármaco, solubilizado, abierto, masticado y/o cortado), de manera que, por ejemplo, el antagonista se extrae conjuntamente y altera o bloquea el efecto del fármaco. Sin embargo, cuando se usa según lo previsto, por ejemplo, de manera no abusiva, la matriz resistente al abuso no libera eficazmente el antagonista. Por ejemplo, el antagonista se retiene en cambio dentro de la matriz y se administra al tubo digestivo donde no se absorbe fácilmente, de modo que cualquier cantidad de antagonista administrado sistémicamente a través de la mucosa y/o el tubo digestivo no bloquea ni altera significativamente el efecto del fármaco.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término “manera abusiva” se refiere al uso del dispositivo de administración de una manera no prevista, por ejemplo, de una manera no transmucosa o de una manera no indicada de otro modo por un médico. En algunas realizaciones, la manera abusiva incluye extracción del fármaco del dispositivo de administración para administración oral o parenteral. Tal como se usa en el presente documento, “manera no abusiva” se refiere al uso del dispositivo de administración para su fin previsto, por ejemplo, administración transmucosa del fármaco. En algunos casos, una porción del fármaco se administrará accidentalmente por vía no transmucosa, por ejemplo, por vía oral a través de la disolución de una porción del dispositivo. Tal administración inadvertida o accidental no es indicativa de uso de manera abusiva.

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

50 El término “sujeto” se refiere a organismos vivos tales como humanos, perros, gatos y otros mamíferos. La administración de la buprenorfina incluida en los dispositivos proporcionados en el presente documento puede llevarse a cabo a dosificaciones y durante periodos de tiempo eficaces para el tratamiento de un sujeto.

55 Una “cantidad eficaz” de buprenorfina necesaria para lograr un efecto terapéutico puede variar según factores tales como la edad, el sexo y el peso del sujeto. Las pautas posológicas pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, pueden administrarse varias dosis divididas diariamente o la dosis puede reducirse proporcionalmente tal como se indica por las exigencias de la situación terapéutica. De manera similar, las cantidades eficaces de antagonista de un fármaco que puede ser objeto de abuso variarán según factores adicionales tales como la cantidad de fármaco que puede ser objeto de abuso incluido en los dispositivos.

60 Tal como se usa en el presente documento, el término “incorporado” tal como se usa con respecto a incorporación de buprenorfina en los dispositivos divulgados en el presente documento, o cualquier capa de los dispositivos, se refiere a buprenorfina que se dispone dentro de, se asocia con, se mezcla con, o de otro modo es parte de un dispositivo transmucoso, por ejemplo, dentro de una o más capas de un dispositivo multicapa o que existe como una capa o recubrimiento del dispositivo. Debe entenderse que la mezcla, asociación o combinación no han de ser regulares u homogéneas.

65

En la presente invención, se proporcionan dispositivos de administración farmacéutica para administrar por vía transmucosa buprenorfina a un sujeto que lo necesita. El dispositivo incluye una película delgada y flexible que posee propiedades mucoadhesivas haciéndola adecuada para la adhesión a superficies mucosas. Por ejemplo, las propiedades de la película permiten la administración de buprenorfina a un sujeto adhiriendo el dispositivo a dos o más superficies mucosas de la cavidad bucal de un sujeto. El dispositivo incluye una película delgada y flexible, que tiene una primera superficie mucoadhesiva para la difusión direccional de buprenorfina a través de una primera superficie mucosa; una segunda superficie mucoadhesiva, opuesta a la primera superficie mucoadhesiva, para la difusión direccional de buprenorfina a través de una segunda superficie mucosa; y al menos un fármaco que puede ser objeto de abuso incorporado en el dispositivo de manera que hay difusiones multidireccionales a través de al menos dos superficies mucosas. La película mucoadhesiva delgada y flexible, descrita de manera intercambiable en el presente documento como una capa mucoadhesiva, incluye al menos dos superficies mucoadhesivas. La primera superficie mucoadhesiva se sitúa opuesta a la segunda superficie mucoadhesiva y permite la difusión direccional de buprenorfina a través de una primera superficie mucosa a la que se adhiere. La segunda superficie mucoadhesiva, adherida a una segunda superficie mucosa, permite la difusión direccional de buprenorfina a través de la segunda superficie mucosa.

Mientras que en algunas realizaciones, el dispositivo incluye una única capa mucoadhesiva, en otras el dispositivo es un dispositivo multicapa tal como un dispositivo que tiene dos capas mucoadhesivas. Las dos capas mucoadhesivas están dispuestas de manera que el dispositivo conserva dos superficies mucoadhesivas opuestas. Por ejemplo, las dos capas de un dispositivo bicapa pueden recubrirse, una encima de la otra, de manera que las dos superficies más externas sean mucoadhesivas. También se contempla que puede emplearse cualquier otro método conocido para un experto en la técnica para la preparación de un dispositivo multicapa. Por ejemplo, pueden emplearse determinados procesos de laminación en la preparación del dispositivo multicapa.

En otras realizaciones, el dispositivo incluye una o más capas intermedias dispuestas entre las dos superficies mucoadhesivas más externas. La capa intermedia está formulada de manera que en determinadas realizaciones proporciona estabilidad al dispositivo. En otras realizaciones, la capa intermedia está formada de manera que es una barrera oclusiva que evita la difusión de buprenorfina desde una capa del dispositivo hasta la otra. Por ejemplo, cuando el dispositivo tiene dos capas mucoadhesivas, puede colocarse una capa intermedia entre las dos capas mucoadhesivas para evitar la difusión de buprenorfina incorporada en la primera y/o segunda capa mucoadhesiva, que se difunda en la otra capa. Una capa intermedia oclusiva evita la difusión de buprenorfina desde una primera capa mucoadhesiva del dispositivo hasta una segunda capa mucoadhesiva del dispositivo. La capa intermedia también puede usarse para incorporar una matriz resistente al abuso o agentes activos adicionales. Los dispositivos multicapa que tienen más de dos capas mucoadhesivas también se contemplan. El dispositivo, por ejemplo, puede contener entre 2 y 10 capas. Todas las capas situadas entre las dos capas mucoadhesivas más externas se consideran en el presente documento capas intermedias. Por consiguiente, una capa intermedia también puede ser una capa mucoadhesiva, que posee las mismas o diferentes propiedades de las capas mucoadhesivas más externas.

En algunas realizaciones, el dispositivo incluye dos capas mucoadhesivas y dos agentes activos en el que el primer agente activo se incorpora en la primera capa mucoadhesiva y el segundo agente activo se incorpora en la segunda capa mucoadhesiva. En algunas realizaciones, el dispositivo incluye dos capas mucoadhesivas y dos agentes activos, en el que el primer agente activo y el segundo agente activo se incorporan ambos en la primera capa mucoadhesiva y el segundo agente activo también se incorpora en la segunda capa mucoadhesiva. Debe entenderse que pueden incluirse cero, uno o más de un agente activo en cada capa mucoadhesiva de los dispositivos divulgados en el presente documento, siempre que al menos una capa tenga al menos un agente activo.

En algunas realizaciones, el dispositivo incluye más de una capa mucoadhesiva, una o más capas intermedias tal como se describe en el presente documento, y un único agente activo incorporado en una o más capas mucoadhesivas y/o capas intermedias. En algunas realizaciones, el dispositivo incluye más de una capa mucoadhesiva, una o más capas intermedias tal como se describe en el presente documento, y más de un agente activo incorporado en una o más capas mucoadhesivas y/o una o más capas intermedias.

En algunas realizaciones, el dispositivo incluye más de una capa mucoadhesiva tal como se describe en el presente documento, de manera que el dispositivo se adhiere a la mucosa bucal y tejido gingival, o cualquier otra superficie mucosa de la cavidad bucal. En algunas realizaciones, el dispositivo se adhiere a la mucosa sublingual. En determinadas realizaciones el dispositivo, por ejemplo, se adhiere a la mejilla interna y las encías, o la mejilla interna, la mucosa bucal y el triángulo retromolar. En realizaciones adicionales, el dispositivo se administra, por ejemplo, debajo de la lengua de un sujeto y se adhiere al reverso de la lengua y/o el frenillo y el suelo de la cavidad bucal.

El dispositivo incluye un fármaco que puede ser objeto de abuso, que es buprenorfina, y un antagonista incorporado en cualquier combinación de capas comentada en el presente documento. En una realización, un antagonista y un fármaco que puede ser objeto de abuso pueden incorporarse en la misma capa mucoadhesiva. En otra realización, un antagonista se incorpora en una primera capa mucoadhesiva y un fármaco que puede ser objeto de abuso se

incorpora en una segunda capa mucoadhesiva. En aún una realización adicional, un antagonista se incorpora en dos o más capas mucoadhesivas y un fármaco que puede ser objeto de abuso se incorpora en una de las capas mucoadhesivas. En una realización adicional, un fármaco que puede ser objeto de abuso se incorpora en dos o más capas mucoadhesivas y un antagonista se incorpora en una de las capas mucoadhesivas. En una realización, un fármaco que puede ser objeto de abuso se incorpora en una o más capas mucoadhesivas y un antagonista se incorpora en una o más capas intermedias. En otra realización, un antagonista se incorpora en una o más capas mucoadhesivas y un fármaco que puede ser objeto de abuso se incorpora en una o más capas intermedias. En una realización adicional, el fármaco que puede ser objeto de abuso se incorpora en una o más capas mucoadhesivas y una o más capas intermedias y el antagonista se incorpora en una cualquiera de las capas mucoadhesivas o intermedias o se incorpora en cualquier combinación de las capas mucoadhesivas y las capas intermedias. En una realización adicional, el antagonista se incorpora en una o más capas mucoadhesivas y una o más capas intermedias y el fármaco que puede ser objeto de abuso se incorpora en una cualquiera de las capas mucoadhesivas o intermedias o se incorpora en cualquier combinación de las capas mucoadhesivas y las capas intermedias. El antagonista en tales realizaciones puede asociarse con una matriz resistente al abuso tal como se describe en más detalle en el presente documento. En algunas realizaciones, la matriz resistente al abuso es una capa intermedia. En otras realizaciones la matriz resistente al abuso es una forma encapsulada del antagonista dispersada dentro de cualquiera de las capas intermedias o más externas del dispositivo. En determinadas realizaciones, el fármaco que puede ser objeto de abuso y el antagonista se incorporan de manera que son inseparables, mediante pelado o cualquier otro medio mecánico.

Los dispositivos y métodos divulgados en el presente documento incluyen generalmente un agente activo. El término "agente activo" se refiere a un agente que va a incorporarse en los dispositivos y no se refiere generalmente a los polímeros empleados para sintetizar el mucoadhesivo. Los agentes activos incluyen cualquier compuesto que tenga una propiedad de interés biológico, por ejemplo, que tengan un papel en los procesos de la vida de un organismo vivo. Un agente activo puede ser orgánico o inorgánico, un monómero o un polímero, endógeno para un organismo huésped o no, producirse de manera natural o sintetizarse *in vitro* y similares.

La presente invención concierne al agente activo buprenorfina. Según una realización, se usa adicionalmente un agente activo diferente. En este contexto, el agente activo puede comprender un único producto farmacéutico o una combinación de productos farmacéuticos que son adecuados para la administración transmucosa y/o sublingual. Los productos farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a fármacos que pueden ser objeto de abuso, antagonistas, agentes analgésicos antiinflamatorios, agentes antiinflamatorios esteroideos, antihistaminas, anestésicos locales, bactericidas, desinfectantes, vasoconstrictores, hemostáticos, fármacos quimioterápicos, antibióticos, queratolíticos, agentes cauterizantes y fármacos antivirales, antirreumáticos, antihipertensivos, broncodilatadores, anticolinérgicos, compuestos antimenímicos, hormonas, y macromoléculas, péptidos, proteínas, vacunas, antagonistas serotoninérgicos tales como antagonistas de 5-HT₃, ansiolíticos, hipnóticos, agonistas serotoninérgicos tales como agonistas de 5-HT o antiataques. La cantidad de agente activo que va a usarse depende de la concentración de tratamiento deseada y la composición de las capas, aunque preferiblemente, el componente farmacéutico comprende desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 99, más preferiblemente desde aproximadamente 0,003 hasta aproximadamente 30, y lo más preferiblemente desde aproximadamente 0,005 hasta aproximadamente el 20 % en peso del dispositivo.

Los ejemplos de productos farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, paracetamol, salicilato de metilo, salicilato de monoglicol, aspirina, ácido mefenámico, ácido flufenámico, indometacina, diclofenaco, aiclofenaco, diclofenaco de sodio, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, pranoprofeno, fenoprofeno, sulindaco, fenclofenaco, clidanaco, flurbiprofeno, fentiazaco, bufexamaco, piroxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, clofezona, pentazocina, epirizol, clorhidrato de tiaramida, hidrocortisona, prednisolona, dexametasona, acetónido de triamcinolona, acetónido de flucinolona, acetato de hidrocortisona, acetato de prednisolona, metilprednisolona, acetato de dexametasona, betametasona, valerato de betametasona, flumetasona, fluorometolona, dipropionato de beclometasona, clorhidrato de difenhidramina, salicilato de difenhidramina, difenhidramina, clorhidrato de clorfenamina, maleato de clorfenamina, clorhidrato de isotipendilo, clorhidrato de tripelenamina, clorhidrato de pranexetazina, clorhidrato de metdilazina, clorhidrato de cincocaína, cincocaína, clorhidrato de lidocaína, lidocaína, benzocaína, ácido *p*-butilaminobenzoico, clorhidrato de éster 2-(di-etilamino)etílico, clorhidrato de procaína, tetracaína, clorhidrato de tetracaína, clorhidrato de clorprocaína, clorhidrato de oxiprocaína, mepivacaína, clorhidrato de cocaína, clorhidrato de piperocaína, diclonina, clorhidrato de diclonina, timerosal, fenol, timol, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorhexidina, yodopovidona, cloruro de cetilpiridinio, eugenol, bromuro de trimetilamonio, nitrato de nafazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de tramazolina, trombina, fitomenadiona, sulfato de protamina, ácido aminocaproico, ácido tranexámico, carbazocromo, sulfanato de carbaxocromo de sodio, rutósido, hesperidina, sulfamina, sulfatiazol, sulfadiazina, homosulfamina, sulfisoxazol, sulfisomidina, sulfametizol, nitrofurazona, penicilina, meticilina, oxacilina, cefalotina, cefalordina, eritromicina, lincomicina, tetraciclina, clortetraciclina, oxtetraciclina, metaciclina, cloramfenicol, kanamicina, estreptomina, gentamicina, bacitracina, cicloserina, ácido salicílico, resina de *Podophyllum*, podolifox, cantaridina, ácidos cloroacéticos, nitrato de plata, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la timidina cinasa, inhibidores de la síntesis de azúcar o glicoproteínas, inhibidores de la síntesis de proteína estructural, inhibidores de la unión y adsorción, y análogos de nucleósido tales como aciclovir, penciclovir, valaciclovir, y ganciclovir, ondansetrón, granisetron y palonosetrón, derivados de benzodiazepina, midazolam, clonazepam, alprazolam, zolpidem,

eszopiclona, sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán, frovatriptán, rizatriptán, almotriptán, eletriptán y proclorperazina.

En la presente invención, el agente activo es un fármaco que puede ser objeto de abuso, que es buprenorfina.

5 En la presente invención, los dispositivos incluyen una combinación de un fármaco que puede ser objeto de abuso y un antagonista. El fármaco que puede ser objeto de abuso es buprenorfina y el antagonista es naloxona. En determinadas realizaciones, los dispositivos contienen un fármaco que puede ser objeto de abuso, es decir, buprenorfina, y su antagonista de manera que se dificulta el abuso de buprenorfina. Por tanto, por ejemplo, los esfuerzos de uso ilícito para extraer buprenorfina de los dispositivos transmucosos para inyección parenteral (por ejemplo, mediante extracción del fármaco disolviendo algo o todo el dispositivo transmucoso en agua u otro disolvente) son frustrados por la extracción conjunta de un antagonista. El antagonista se asocia con una matriz resistente al abuso. La matriz resistente al abuso puede ser, pero no se limita a una capa o recubrimiento, por ejemplo, un recubrimiento erosionable en agua o una matriz hidrolizable en agua, por ejemplo, un polímero de intercambio iónico, o cualquier combinación de los mismos. Por tanto, en una realización, el antagonista se asocia con la matriz de una manera tal que no se libera una cantidad sustancial en la boca. En otra realización, el antagonista tiene un sabor adecuadamente enmascarado. El atrapamiento y/o enmascaramiento del sabor pueden lograrse mediante atrapamiento físico mediante métodos, tales como microencapsulación, o mediante métodos de unión química, por ejemplo, mediante el uso de un polímero que evita o inhibe la mucoabsorción del antagonista, por ejemplo, polímeros de intercambio iónico. Sin querer limitarse a ninguna teoría particular, se cree que la formulación óptima para el antagonista particular puede determinarse entendiendo las proporciones necesarias para evitar el abuso, evaluando el posible mecanismo de unión y evaluando las propiedades fisicoquímicas de los antagonistas. En algunas realizaciones, el antagonista se microencapsula en un polímero, polisacárido, almidón o poliacrilato entéricos. La microencapsulación puede evitar sustancialmente la absorción transmucosa del antagonista y permitir que el sujeto trague el antagonista microencapsulado. El recubrimiento de las microcápsulas puede diseñarse para ofrecer características de liberación retardadas, pero se liberarán cuando el artículo o composición se colocan en un medio acuoso, tal como cuando la forma de dosificación se mastica o se somete a extracción. Puede lograrse liberación retardada, por ejemplo, mediante el uso de almidones o polímeros de hidrólisis dependientes del pH como materiales de recubrimiento para el antagonista microencapsulado. Los almidones, por ejemplo, serían susceptibles a cualquier enzima que esté presente en la saliva, tal como amilasa salival. En algunas realizaciones, el antagonista se microencapsula en una microcápsula o microesfera y luego se incorpora en la matriz resistente al abuso. Una microcápsula o microesfera de este tipo que contiene antagonista puede estar comprendida por polímeros tales como poliacrilatos, polisacáridos, perlas de almidón, perlas de poliacetato o liposomas. En una realización adicional, las microesferas y microcápsulas se diseñan para liberarse en partes específicas del intestino delgado. La cantidad de antagonista contenido en el producto puede elegirse, por ejemplo, para bloquear cualquier efecto psicofarmacológico que sería de esperar de la administración parenteral del fármaco solo. En la presente invención, el fármaco que puede ser objeto de abuso es buprenorfina y el antagonista es naloxona. En algunas realizaciones, el antagonista se asocia con una matriz resistente al abuso tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el antagonista asociado con una matriz resistente al abuso no interfiere en la administración transmucosa del fármaco que puede ser objeto de abuso.

40 El antagonista incorporado en la matriz resistente al abuso incluye, pero no se limita a un opiáceo o antagonistas opioideos, por ejemplo, naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalida, nalmexona, nalorfina, nalufina, ciclazocina, levorfanol y sales fisiológicamente aceptables y solvatos de los mismos. En una realización, la matriz resistente al abuso comprende polímeros solubles en agua, por ejemplo, polímeros similares a los descritos para las capas mucoadhesivas y/o de refuerzo, pero se asocia con el dispositivo de manera que el antagonista no se absorbe por vía mucosa hasta un grado significativo. En algunas realizaciones, la matriz resistente al abuso es un recubrimiento de capa, por ejemplo, un recubrimiento erosionable en agua. Es decir, el atrapamiento físico del antagonista en el dispositivo, por ejemplo, la capa mucoadhesiva, puede facilitarse mediante una capa de barrera que está recubierta con un polímero soluble en agua que se erosiona lentamente. Es decir, los antagonistas pueden recubrirse al menos parcialmente o disponerse dentro de un recubrimiento erosionable en agua. Los métodos de microencapsulación y recubrimiento de partículas se han definido en la bibliografía. En algunas realizaciones, la matriz resistente al abuso incluye materiales usados para el atrapamiento físico. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, alginatos, óxido de polietileno, polietilenglicoles, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de ácido láctico-glicólico, poli-épsilon-caprolactona, poliortoésteres, polianhídridos y derivados, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(ácido acrílico), y carboximetilcelulosa de sodio, poli(acetato de vinilo), poli(alcoholes vinílicos), polietilenglicol, óxido de polietileno, copolímeros 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.

50 En algunas realizaciones, los dispositivos incluyen un fármaco que puede ser objeto de abuso y un antagonista que son menos susceptibles a abuso que un fármaco que puede ser objeto de abuso solo. Por ejemplo, cuando se usa de manera abusiva, el fármaco que puede ser objeto de abuso puede conservar solamente el 50 %, el 40 %, el 30 %, el 20 %, el 10 %, el 5 %, el 2 %, el 1 % o el 0 % de su eficacia, por ejemplo, como analgésico. Por consiguiente, cuando se usa de manera abusiva, se cree que la efectividad del fármaco que puede ser objeto de abuso, por ejemplo, la capacidad de producir un "colocón" en un adicto, se reduciría mediante una cantidad

correspondiente, por ejemplo, en aproximadamente el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 %, el 98 %, el 99 % o el 100 %.

5 La matriz resistente al abuso no libera eficazmente el antagonista cuando se usa el dispositivo de manera no abusiva. Sin querer limitarse a ninguna teoría particular, se cree que el antagonista asociado con una matriz resistente al abuso no entraría en la circulación sistémica a través de la mucosa en una cantidad significativa porque terminará en el tubo digestivo, por ejemplo, tragado. Por ejemplo, el antagonista puede terminar en el tubo digestivo o bien como antagonista libre o bien como un resto recubierto o atrapado de otro modo, por ejemplo, recubierto/atrapado mediante un polímero de intercambio iónico tal como se describe en el presente documento.

10 Formas de dosificación convencionales que incluyen un opioide y un antagonista, por ejemplo, los descritos en la patente estadounidense n.º 4.582.384 y la patente estadounidense n.º 6.227.384, liberan normalmente el antagonista correspondiente en la mucosa junto con el opioide incluso cuando se administran correctamente. Esto impide la actividad del opioide y a menudo se hace necesario aumentar la cantidad requerida del mismo en la forma de dosificación para el tratamiento satisfactorio del paciente. En estas formas de dosificación convencionales, el riesgo de síntomas acompañantes indeseados también aumenta en comparación con formas de dosificación que no contienen antagonistas opioides. Además, es deseable no aumentar adicionalmente el estrés en el paciente liberando una gran proporción de antagonista opioideo cuando una forma de dosificación de este tipo se administra correctamente.

20 En algunas realizaciones, la matriz resistente al abuso es una capa o recubrimiento, por ejemplo, un recubrimiento o capa erosionable en agua dispuesto al menos parcialmente alrededor del antagonista. En algunas realizaciones, la matriz resistente al abuso es una matriz hidrolizable en agua, erosionable en agua o soluble en agua, por ejemplo, un polímero de intercambio iónico. El recubrimiento o matriz hidrolizable en agua pueden elegirse de manera que se disuelven más lentamente que una capa mucoadhesiva tal como se describió anteriormente. El recubrimiento o la matriz hidrolizable en agua pueden elegirse adicional o alternativamente de manera que se disuelven lo suficientemente lento para no liberar nada del antagonista.

30 La matriz resistente al abuso incluye, pero no se limita a, poli(ácido acrílico) parcialmente reticulado, carboximetilcelulosa de sodio reticulada con policarbofilo providona, gelatina, quitosano, Amberlite™ 1RP69, Duolite™ AP143, AMBERLITE 1RP64, AMBERLITE 1RP88, y combinaciones de los mismos. En otras realizaciones, la matriz resistente al abuso incluye, pero no se limita a, alginatos, óxido de polietileno, polietilenglicoles, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de ácido láctico-glicólico, poli-épsilon-caprolactona, poliortoésteres, polianhídridos y derivados, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(ácido acrílico), y carboximetilcelulosa de sodio, poli(acetato de vinilo), poli(alcoholes vinílicos), polietilenglicol, óxido de polietileno, copolímeros de óxido de etileno-óxido de propileno, colágeno y derivados, gelatina, albúmina, poliaminoácidos y derivados, polifosfatos, polisacáridos y derivados, quitina, o polímeros bioadhesivos de quitosano, poli(ácido acrílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, y combinaciones de los mismos. Debe entenderse que los polímeros, capas, recubrimientos y matrices hidrolizables en agua son a modo de ejemplo, y que pueden preverse matrices resistentes al abuso adicionales usando las enseñanzas de la presente divulgación.

45 En algunas realizaciones, la matriz resistente al abuso se incorpora en una o más capas mucoadhesivas y/o capas intermedias. En algunas realizaciones, cuando el dispositivo es un disco o película multicapa, la matriz resistente al abuso es una capa o se incorpora en una capa intermedia que está dispuesta entre capas mucoadhesivas. En algunas realizaciones, la matriz resistente al abuso es una capa intermedia. En algunas realizaciones, la matriz resistente al abuso se erosiona a una velocidad menor que la de una o más capas mucoadhesivas y/o capas intermedias.

50 Cuando el dispositivo se disuelve de manera abusiva, por ejemplo, el antagonista y el fármaco que puede ser objeto de abuso se liberan a la misma velocidad sustancialmente. Por ejemplo, cuando el antagonista y el fármaco que puede ser objeto de abuso se disuelven en agua, ambos se liberan a la misma velocidad sustancialmente. En otras realizaciones, la razón de antagonista liberado con respecto a fármaco liberado no es de menos de aproximadamente 1:20.

55 El antagonista incorporado en un dispositivo según cualquiera de las realizaciones comentadas en el presente documento no está sustancialmente disponible por vía transmucosa. Por consiguiente, la administración transmucosa indicada del fármaco que contiene el dispositivo no afectará a la disponibilidad del agente activo. La frase "no disponible sustancialmente por vía transmucosa" se refiere al hecho de que el antagonista en las composiciones y dispositivos está disponible por vía transmucosa en cantidades que no afectan, o afectan insignificativamente, a la eficacia del fármaco que puede ser objeto de abuso cuando se emplea de manera no abusiva. Sin querer limitarse a ninguna teoría particular, se cree que se evita o se retarda que el antagonista entre en el sistema por vía transmucosa mientras sigue estando disponible para otras vías de administración (por ejemplo, tragado o disolución), permitiendo por tanto que el fármaco que puede ser objeto de abuso actúe eficazmente en una composición transmucosa, pero impidiendo el uso de la composición de manera abusiva. Es decir, debe entenderse que el antagonista afecta a la eficacia del fármaco que puede ser objeto de abuso cuando se abusa de

las composiciones divulgadas en el presente documento. En situaciones no abusivas, el antagonista no proporciona efecto o este es insignificante, por ejemplo, se traga. En algunas realizaciones, menos de aproximadamente el 25 % de antagonista (en peso frente a fármaco que puede ser objeto de abuso) puede administrarse de manera no abusiva, por ejemplo, por vía transmucosa. En otras realizaciones, menos de aproximadamente el 15 %, menos del 5 %, menos del 2 %, o menos de aproximadamente el 1 % de antagonista se administra por vía transmucosa.

Por tanto, se proporcionan métodos para el uso de un dispositivo mucoadhesivo de doble cara para la administración de buprenorfina en los que el dispositivo prohíbe, disuade o evita el abuso de buprenorfina. El antagonista, tal como se describió anteriormente, actúa suprimiendo los efectos de buprenorfina cuando se consume por medios distintos a la administración mucosa. En algunas realizaciones, el grado de absorción en la circulación sistémica del antagonista por el sujeto es menos de aproximadamente el 15 % en peso. En algunas realizaciones, la dosificación del fármaco es de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 10 mg.

También pueden incluirse plastificantes, aromatizantes y agentes colorantes y conservantes en la capa mucoadhesiva más externa o cualquiera de las capas intermedias. Las cantidades de cada uno pueden variar según el fármaco u otros componentes, pero normalmente estos componentes no comprenden más del 50 %, preferiblemente no más del 30 %, lo más preferiblemente no más del 15 % en peso total del dispositivo. En algunas realizaciones, el dispositivo incluye agentes de inactivación. En otras realizaciones, el dispositivo carece sustancialmente de agentes de inactivación. Tal como se usa en el presente documento, el término "agente de inactivación" se refiere a un compuesto que inactiva o reticula el fármaco que puede ser objeto de abuso, con el fin de reducir el abuso potencial de la forma de dosificación. Los ejemplos de agentes de inactivación incluyen agentes de polimerización, fotoiniciadores y formalina. Los ejemplos de agentes de polimerización incluyen diisocianatos, peróxidos, diimidias, dioles, trioles, epóxidos, cianoacrilatos y monómeros activados por UV.

Los dispositivos también pueden incluir opcionalmente un agente modificador de la velocidad de disolución farmacéuticamente aceptable, un adyuvante de la desintegración farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, polietilenglicol, dextrano, policarbofilo, carboximetilcelulosa, o poloxámeros), un plastificante farmacéuticamente aceptable, un agente colorante farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, FD&C Blue n.º 1), un opacificante farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, dióxido de titanio), un antioxidante farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, acetato de tocoferol), un potenciador de formación del sistema farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, poli(alcohol vinílico) o polivinilpirrolidona), un conservante farmacéuticamente aceptable, aromatizantes (por ejemplo, sacarina y menta piperita), agentes neutralizantes (por ejemplo, hidróxido de sodio), agentes tamponantes (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 según los demás componentes del dispositivo.

Los dispositivos también pueden incluir opcionalmente uno o más plastificantes, para suavizar, aumentar la tenacidad, aumentar la flexibilidad, mejorar las propiedades de moldeo, y/o modificar de otro modo las propiedades del dispositivo. Los plastificantes para su uso en las realizaciones presentes pueden incluir además, por ejemplo, aquellos plastificantes que tienen una volatilidad relativamente baja tal como glicerina, propilenglicol, sorbitol, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, propilenglicol, polipropilenglicol, dipropilenglicol, butilenglicol, diglicerol, polietilenglicol (por ejemplo, PEG de bajo peso molecular), alcohol oleílico, alcohol cetílico, alcohol cetosteárico, y otros alcoholes de calidad farmacéutica y dioles que tienen puntos de ebullición por encima de aproximadamente 100 °C a presión atmosférica convencional. Los plastificantes adicionales incluyen, por ejemplo, polisorbato 80, titrato de trietilo, titrato de acetil-trietilo, y titrato de tributilo. Los plastificantes adecuados adicionales incluyen, por ejemplo, ftalato de dietilo, glicolato de butil-ftalil-butilo, triacetina de glicerina y tributirina. Los plastificantes adecuados adicionales incluyen, por ejemplo, hidrocarburos de calidad para agente farmacéutico tales como aceite mineral (por ejemplo, aceite mineral ligero) y petrolato. Los plastificantes adecuados adicionales incluyen, por ejemplo, triglicéridos tales como triglicérido de cadena media, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de cacahuete, y otros triglicéridos de calidad para agente farmacéutico, triglicéridos PEGilados tales como Labrifil®, Labrasol® y cera de abeja PEG-4, lanolina, óxido de polietileno (PEO) y otros polietilenglicoles, ésteres hidrófobos tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, cera de éster cetílico, monolaurato de glicerilo y monoestearato de glicerilo.

Pueden emplearse opcionalmente uno o más adyuvantes de desintegración para aumentar la velocidad de desintegración y acortar el tiempo de residencia de los dispositivos objeto. Los adyuvantes de desintegración útiles en el presente documento incluyen, por ejemplo, compuestos hidrófilos tales como agua, metanol, etanol, o alcoholes alquílicos inferiores tales como alcohol isopropílico, acetona, metiletilacetona, solos o en combinación. Los adyuvantes de desintegración específicos incluyen aquellos que tienen menos volatilidad tales como glicerina, propilenglicol y polietilenglicol.

Pueden emplearse opcionalmente uno o más agentes modificadores de la velocidad de disolución para reducir la velocidad de desintegración y alargar el tiempo de residencia del dispositivo proporcionado en el presente documento. Los agentes modificadores de la velocidad de disolución incluyen, por ejemplo, compuestos hidrófobos tales como heptano, y dicloroetano, ésteres polialquílicos de ácidos di y tricarbónicos tales como ácido succínico y cítrico esterificados con alcoholes C₆ a C₂₀, ésteres aromáticos tales como benzoato de bencilo, triacetina, carbonato

de propileno y otros compuestos hidrófobos que tienen propiedades similares. Estos compuestos pueden usarse solos o en combinación en el dispositivo. El tiempo de residencia del dispositivo objeto depende de la velocidad de erosión de los polímeros erosionables en agua usados en la formulación y sus respectivas concentraciones. La velocidad de erosión puede ajustarse, por ejemplo, mezclando juntos componentes con diferentes características de solubilidad o polímeros químicamente diferentes, tales como hidroxietilcelulosa y hidroxipropilcelulosa; usando diferentes grados de peso molecular del mismo polímero, tal como mezclando hidroxietilcelulosa de bajo y medio peso molecular; usando excipientes o plastificantes de diversos valores lipófilos o características de solubilidad en agua (incluyendo esencialmente componentes insolubles); usando sales orgánicas e inorgánicas solubles en agua; usando agentes de reticulación tales como glicol con polímeros tales como hidroxietilcelulosa para reticulación parcial; o mediante irradiación o curado tras el tratamiento, que puede alterar el estado físico de la película, incluyendo su cristalinidad o transición de fase, una vez obtenida. Estas estrategias pueden emplearse solas o en combinación con el fin de modificar la cinética de erosión del dispositivo.

En algunas realizaciones, el dispositivo es bioerosionable. El uso de componentes erosionables permite que el dispositivo se erosione a lo largo de un periodo de tiempo, disolviendo o erosionando los fluidos corporales naturales el portador, mientras que el producto farmacéutico permanece en el sitio de aplicación. Al contrario que las vendas y otros sistemas de película no erosionables en agua, el usuario de los presentes dispositivos no tiene que retirar el dispositivo tras el tratamiento. El usuario no experimenta tampoco ninguna sensación sustancial de la presencia de un objeto extraño en la superficie mucosa o dentro de la cavidad corporal, dado que tras la aplicación, la absorción de agua ablanda el dispositivo, y a lo largo del tiempo, el dispositivo se disuelve o erosiona lentamente. En algunas realizaciones, el dispositivo se erosiona en la cavidad bucal. En algunas realizaciones, el dispositivo no deja ningún residuo sustancial y, por tanto, contribuye a una disminución significativa en las náuseas que un sujeto podría experimentar de la administración de otros dispositivos. El término "bioerosionable" tal como se usa en el presente documento se refiere a una propiedad de un dispositivo que permite que una porción sólida o semisólida de un dispositivo se degrade lo suficientemente mediante erosión de la superficie, bioerosión, y/o degradación del conjunto de manera que es lo suficientemente pequeño para tragarse sin provocar irritaciones en el sistema tales como náuseas. Degradación del conjunto es el proceso en el cual un material, por ejemplo, un polímero, se degrada de manera bastante uniforme en toda la matriz. Esto da como resultado una reducción del peso molecular (Ms) sin cambio inmediato en las propiedades físicas, seguido por fragmentación debido a una penetración más rápida de saliva o agua en el dispositivo que la conversión del dispositivo en una forma soluble en agua o saliva. La bioerosión o erosión superficial se produce generalmente cuando la velocidad a la que penetra la saliva o el agua en el material es más lenta que la velocidad de la conversión del material en sustancias solubles en agua o saliva. La bioerosión da como resultado generalmente un afinamiento del material a lo largo del tiempo, aunque se mantiene la integridad del conjunto. Debe entenderse que "bioerosionable" se refiere al dispositivo como un todo, y no necesariamente a sus componentes individuales. Por ejemplo, si un antagonista se microencapsula o se recubre y luego se incorpora en uno de los presentes dispositivos, las microcápsulas o recubrimiento pueden o no ser bioerosionables, pero el dispositivo como un todo puede ser bioerosionable de manera que el dispositivo se erosiona, las microcápsulas intactas o el antagonista recubierto se tragan. Esto puede ser ventajoso porque el dispositivo puede erosionarse y las microcápsulas o antagonista recubierto pueden administrarse al tubo digestivo intacto, es decir, sin cruzar la mucosa. El término "bioerosionable" se pretende que abarque muchos modos de eliminación de material, tal como hidrólisis enzimática y no enzimática, oxidación, oxidación enzimáticamente asistida, desgaste, degradación y/o disolución. Sin querer limitarse a ninguna teoría particular, se cree que los dispositivos bioerosionables pueden ser ventajosos porque tales dispositivos no han de eliminarse después de su uso.

Se seleccionan generalmente materiales bioerosionables basándose en sus características de degradación para proporcionar un tiempo de residencia o vida útil funcional suficientes para la aplicación particular. En algunos dispositivos, una vida útil funcional de entre aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 10 horas puede ser adecuada. En algunas realizaciones, la vida útil funcional es de aproximadamente 20 minutos. En algunas realizaciones, la vida útil funcional es de aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, o aproximadamente 10 horas. Todos los intervalos y valores que se encuentran dentro de los intervalos y valores indicados en el presente documento se entiende que están abarcados por las realizaciones del presente dispositivo divulgadas en el presente documento. Por ejemplo, tiempos de residencia de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 45 minutos, entre aproximadamente 6 minutos y aproximadamente 53 minutos, entre aproximadamente 13 minutos y aproximadamente 26 minutos, etc. están abarcados en el presente documento. También pueden ser apropiados periodos más cortos o más largos.

Los materiales bioerosionables incluyen, pero no se limitan a, polímeros, copolímeros y combinaciones de polianhídridos (por ejemplo, aquellos producidos usando condensación de fundido, polimerización en disolución, o con el uso de agentes de acoplamiento, ácidos aromáticos, diácidos alifáticos, aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico y ácido glutámico, y copolímeros de los mismos); copolímeros de polímeros terminados en epoxi con anhídridos de ácido; poliortoésteres; homo y copolímeros de α -hidroxi ácidos incluyendo ácido láctico, ácido glicólico, caprolactona, y valerolactona; homo y copolímeros de α -hidroxi alcanosatos; polifosfacenos; polioxialquilenos, por ejemplo, donde n es de 1 a 4 carbonos, como homopolímeros y copolímeros que incluyen copolímeros de injerto; poli(aminoácidos), incluyendo pseudo poli(aminoácidos); polidioxanonas; y

copolímeros de polietilenglicol con cualquiera de los anteriores.

La presente invención también contempla un dispositivo que está formado en parte a partir de una película mucoadhesiva delgada y flexible. El dispositivo y la película son bioerosionables. La preparación de la película, en determinados aspectos, emplea polímeros solubles en agua que incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, poli(ácido acrílico) (PAA) que pueden o no reticularse parcialmente, carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC), y polivinilpirrolidona (PVP), o combinaciones de los mismos. También pueden usarse otros polímeros bioerosionables mucoadhesivos en la presente invención. La capa mucoadhesiva puede comprender al menos un polímero erosionable en agua formador de película (el "polímero formador de película") y al menos un polímero farmacológicamente aceptable conocido por sus capacidades bioadhesivas (el "polímero bioadhesivo"). El polímero formador de película puede comprender hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polietilenglicol, óxido de polietileno, copolímeros de óxido de etileno-óxido de propileno, colágeno y derivados, gelatina, albúmina, poliaminoácidos y derivados, polifosfocenos, polisacáridos y derivados, quitina y quitosano, solos o en combinación. Preferiblemente, el polímero formador de película comprende hidroxietilcelulosa y hidroxipropilcelulosa. Preferiblemente, en el caso de hidroxietilcelulosa, el peso molecular promedio (M_w estimado a partir de mediciones de la viscosidad intrínseca) está en el intervalo de 10^2 a 10^6 y más preferiblemente en el intervalo de 10^3 a 10^5 , mientras que en el caso de hidroxipropilcelulosa, el peso molecular promedio (M_w obtenido a partir de mediciones de cromatografía de exclusión molecular) está en el intervalo de 50×10^3 a $1,5 \times 10^6$, y más preferiblemente entre 80×10^3 y 5×10^5 . La razón del polímero bioadhesivo con respecto al polímero formador de película en la capa adhesiva puede variar, según el tipo de producto farmacéutico y la cantidad de producto farmacéutico que va a usarse.

En algunas realizaciones, las capas intermedias se componen generalmente de polímeros bioerosionables, formadores de película, farmacéuticamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polietilenglicol, óxido de polietileno, copolímeros de óxido de etileno-óxido de propileno, o combinaciones de los mismos. La capa intermedia puede comprender otros polímeros solubles en agua, formadores de película tal como se conoce en la técnica. También se describen capas a modo de ejemplo, incluyendo polímeros adecuados para tales capas, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.^{os} 5.800.832 y 6.159.498, cuya totalidad se incorpora en el presente documento mediante esta referencia.

Los dispositivos de la presente invención pueden incluir diversas formas. Por ejemplo, el dispositivo puede ser un disco o película. En una realización, el dispositivo comprende un disco mucoadhesivo. En una realización de los métodos y dispositivos de la presente invención, el dispositivo es un dispositivo flexible. El espesor del dispositivo de la presente invención, en su forma como película o disco sólido, puede variar según el espesor de cada una de las capas. Normalmente, el espesor oscila entre aproximadamente 0,005 mm y aproximadamente 3 mm, y más específicamente, entre aproximadamente 0,05 mm y aproximadamente 0,5 mm. Cuando el dispositivo es multicapa, el espesor de cada capa puede variar de desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 90 % del espesor global del dispositivo, y específicamente puede variar desde aproximadamente el 30 % hasta aproximadamente el 60 % del espesor global del dispositivo.

En algunas realizaciones, hay una sensación en la boca relativamente mínima y poca incomodidad debido a la delgadez y flexibilidad de los dispositivos en comparación con dispositivos de comprimido o pastilla para chupar convencionales. Esto es especialmente ventajoso para pacientes que presentan inflamación de la mucosa y/o que de otro modo no son capaces de usar cómodamente dispositivos convencionales. Los dispositivos de la presente invención son lo suficientemente pequeños y flexibles de manera que pueden adherirse a un área no inflamada de la mucosa y todavía ser eficaces, es decir, la mucosa no necesita hisopado con el dispositivo de la presente invención.

En diversas realizaciones, los dispositivos de la presente invención pueden estar en cualquier forma o conformación tal como una lámina o un disco, de perfil circular o cuadrado o sección transversal, etc., siempre que la forma permita la administración del agente activo al sujeto. En algunas realizaciones, los dispositivos de la presente invención pueden puntuarse, perforarse o de otro modo marcarse para delinear determinadas dosificaciones.

Los dispositivos de la presente invención pueden adaptarse para cualquier método de administración mucosa. En algunas realizaciones de la invención, se proporcionan métodos en los que el dispositivo está adaptado para administración bucal y/o administración sublingual. En determinados métodos, los dispositivos proporcionados en el presente documento se administran a un sujeto que lo necesita adhiriendo el dispositivo a una superficie mucosa. A modo de ejemplo, el dispositivo puede usarse en métodos de tratamiento del dolor, en los que el dispositivo se fija o adhiere a cualquier superficie mucosa de un sujeto en el que las dos superficies mucoadhesivas del dispositivo pueden estar fijadas a dos o más superficies mucosas. La buprenorfina incorporada se administra por vía transmucosa mediante difusión desde el dispositivo, a través de la superficie mucoadhesiva, hasta la superficie mucosa a través de la superficie mucosa y se circula sistémicamente. También se proporcionan métodos de proteger localmente tejido mucoso irritado o dañado aplicando los dispositivos mucoadhesivos de doble cara de la presente invención al tejido irritado o dañado. La buprenorfina puede administrarse localmente y/o administrarse sistémicamente al sitio protegido.

En otros aspectos, se proporcionan métodos para la administración transmucosa de buprenorfina a dos o más superficies mucosas usando cualquiera de los dispositivos comentados en el presente documento. La buprenorfina puede difundirse desde el dispositivo hasta dos o más sitios de adhesión o bien de manera simultánea, de manera sustancialmente simultánea o bien de manera secuencial. En determinadas realizaciones adicionales, la difusión a los puntos de adhesión es simultánea. En algunas realizaciones, el método incluye aplicar un dispositivo de la invención tal como se describe en el presente documento a una cavidad mucosa de un sujeto de manera que hay adhesión del dispositivo de administración a al menos dos superficies de la cavidad mucosa y difusión de un agente activo a través de al menos dos superficies de la cavidad mucosa.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a dispositivos para su uso en métodos para tratar el dolor en un sujeto, por ejemplo, un humano, con una dosificación de buprenorfina. Los métodos pueden emplear cualquiera de los dispositivos enumerados en el presente documento con cualquiera de los perfiles deseados de liberación en el presente documento. En algunas realizaciones, se administra buprenorfina al sujeto en menos de aproximadamente 1 hora, 30 minutos, 20 minutos o 10 minutos. En algunas realizaciones, se administra buprenorfina sistémicamente. Aunque no se desea limitarse a una única teoría, se cree que los dispositivos mucoadhesivos de doble cara de la invención descritos en el presente documento facilitan una biodisponibilidad de buprenorfina mejorada al sujeto debido a los múltiples puntos de adhesión que están disponibles con las múltiples superficies mucoadhesivas. También puede encontrarse que se reducen los efectos secundarios de náuseas esperados normalmente. La presente invención también proporciona dispositivos en los que la cantidad de buprenorfina que puede cargarse en el dispositivo es sustancialmente mayor que con dispositivos convencionales. La carga de buprenorfina oscila entre 0,01 mg y aproximadamente 60 mg y más preferiblemente entre 0,1 mg y 30 mg.

Debido a la naturaleza adictiva de determinados opioides usados en el tratamiento del dolor, incluyendo buprenorfina, se encuentra que la adicción puede moderarse mediante el uso de los dispositivos descritos en el presente documento. Por consiguiente, en el presente documento se proporcionan dispositivos para su uso en métodos para el tratamiento de la adicción a opioides, administrando buprenorfina al sujeto usando cualquiera de los dispositivos proporcionados en el presente documento. Por ejemplo, se proporcionan realizaciones en las que el dispositivo mucoadhesivo de doble cara incluye una matriz resistente al abuso. La matriz resistente al abuso evita, inhibe o disuade del uso abusivo. La matriz resistente al abuso está formulada de manera que la administración transmucosa proporciona la cantidad indicada de buprenorfina contenida en la misma. Sin embargo, cuando un sujeto adicto busque administrarse más de la dosis indicada por medios tales como disolviendo el dispositivo e inyectando la buprenorfina disuelta, la matriz resistente al abuso hará que la buprenorfina sea sustancialmente ineficaz. Por consiguiente, se disuade el posible abuso mientras que el uso indicado sería alentado.

Los puntos duales de adhesión también permiten que el dispositivo administre buprenorfina a la mucosa para lograr la aparición de analgesia en menos de aproximadamente 0,5, 0,3, 0,2, o 0,1 horas. Los puntos duales de adhesión disponibles en un dispositivo mucoadhesivo de doble cara tal como se describe en el presente documento, permite la administración de buprenorfina directamente a la mucosa para lograr un $T_{m\acute{a}x}$ de menos de aproximadamente 1,75 horas, menos de aproximadamente 1,5 horas, menos de aproximadamente 1,0 hora, menos de aproximadamente 0,5 horas o menos de 0,25 horas. En algunas realizaciones, el AUC_{0-24} es de aproximadamente 10 h-ng/ml o aproximadamente 12,5 h-ng/ml o aproximadamente 15 h-ng/ml. En algunas realizaciones, la adherencia de los dispositivos de la presente invención a la superficie mucosa se produce en aproximadamente cinco segundos. En algunas realizaciones, los dispositivos de la presente se erosionan de manera natural en de aproximadamente veinte a treinta minutos, sin ninguna necesidad de mantener el dispositivo en su sitio. Realizaciones a modo de ejemplo de la presente invención abarcan dispositivos en los que la buprenorfina está en las cantidades de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 60 mg de manera que el $T_{m\acute{a}x}$ es menos de aproximadamente 100 minutos, menos de aproximadamente 80 minutos, menos de aproximadamente 60 minutos, menos de aproximadamente 30 minutos o menos de aproximadamente 20 minutos. Cuando el dispositivo contiene aproximadamente 16 mg de buprenorfina, la $C_{m\acute{a}x}$ puede ser de aproximadamente 8,0 ng/ml. Cuando el dispositivo contiene 8 mg de buprenorfina, la $C_{m\acute{a}x}$ puede ser de aproximadamente 4,5 ng/ml. Cuando el dispositivo contiene aproximadamente 4 mg de buprenorfina, la $C_{m\acute{a}x}$ puede ser de aproximadamente 2,5 ng/ml.

Los dispositivos de administración farmacéutica de la presente invención pueden prepararse mediante diversos métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, en una realización, los componentes se disuelven en el disolvente o combinación de disolventes apropiados para preparar una disolución. Disolventes para su uso en la presente invención pueden comprender agua, metanol, etanol, o alcoholes alquílicos inferiores tales como alcohol isopropílico, acetona, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, o diclorometano, o cualquier combinación de los mismos. El contenido de disolvente residual en la película secada, multicapa puede actuar como plastificante, un agente modificador de la velocidad de erosión o disolución o pueden proporcionar algún beneficio farmacéutico. El disolvente residual deseado puede residir en las capas.

Entonces se recubre una disolución sobre un sustrato, por ejemplo, moldeado por colada y procesado para dar una película fina mediante técnicas conocidas en la técnica, tales como recubrimiento de película, moldeado por colada de película, recubrimiento por centrifugación, o pulverización usando el sustrato adecuado. Entonces se seca la

película delgada. La etapa de secado puede lograrse en cualquier tipo de horno; sin embargo, la cantidad de disolvente residual depende del procedimiento de secado. Cuando se desean múltiples capas, tales capas pueden cubrirse con película independientemente y luego laminarse juntas o pueden cubrirse con película una encima de la otra. La película obtenida después de que las capas se hayan laminado o recubierto juntas una encima de la otra, puede cortarse para dar cualquier tipo de conformación, para la aplicación al tejido mucoso. Algunas conformaciones incluyen discos, elipses, cuadrados, rectángulos y paralelepípedos.

Ejemplos

10 Ejemplo prospectivo 1: Preparación de dispositivo mucoadhesivo a modo de ejemplo (no según la presente invención)

15 Se preparará un dispositivo mucoadhesivo a modo de ejemplo de la presente invención añadiendo agua (aproximadamente el 89 % de la formulación total, en peso) a un recipiente de mezclado seguido por adición secuencial de propilenglicol (aproximadamente el 0,5 % de la formulación total, en peso), benzoato de sodio (aproximadamente el 0,06 % de la formulación total, en peso), metilparabeno (aproximadamente el 0,1 % de la formulación total, en peso) y propilparabeno (aproximadamente el 0,03 % de la formulación total, en peso), acetato de vitamina E (aproximadamente el 0,01 % de la formulación total, en peso) y ácido cítrico (aproximadamente el 0,06 % de la formulación total, en peso), óxido de hierro rojo (aproximadamente el 0,01 % de la formulación total, en peso), y fosfato de sodio monobásico (aproximadamente el 0,04 % de la formulación total, en peso). Después de que los componentes se dispersan y/o disuelven, se añadirán 800 µg de citrato de fentanilo (aproximadamente el 0,9 % de la formulación total, en peso), y se calentará el recipiente hasta aproximadamente de 120 a 130 °F. Tras la disolución, se añadirá la mezcla de polímeros [hidroxipropilcelulosa (Klucel EF, aproximadamente el 0,6 % de la formulación total, en peso), hidroxietilcelulosa (Natrosol 250L, aproximadamente el 1,9 % de la formulación total, en peso), polycarbofilo (Noveon AA1 (aproximadamente el 0,6 % de la formulación total, en peso), y carboximetilcelulosa (Aqualon 7LF, aproximadamente el 5,124 % de la formulación total, en peso)] al recipiente, y se agitará hasta que se disperse. Posteriormente, se retirará el calor del recipiente de mezclado. Entonces pueden añadirse fosfato de sodio tribásico e hidróxido de sodio para ajustar la combinación a un pH deseado. Se mezclará la combinación a vacío durante unas pocas horas y se almacenará en un recipiente hermético hasta su uso en la operación de recubrimiento.

35 Se moldearán por colada una o más capas en serie sobre una superficie adecuada, por ejemplo, revestimiento de poliéster St. Gobain. La combinación según se preparó anteriormente, se moldeará por colada sobre el revestimiento, se curará en un horno a de aproximadamente 65 °C a 95 °C, y se secará. Pueden moldearse por colada capas adicionales encima de la capa inicial usando el mismo procedimiento. Los dispositivos se cortarán por troquel, por ejemplo, mediante método de troquelado y retirados de la superficie de moldeo por colada. Los dispositivos pueden configurarse, por ejemplo, en forma de un disco, de conformación rectangular con esquinas redondas. Pueden unirse juntas múltiples capas tal como para evitar la deslaminación durante o después de la aplicación a superficies mucosas.

40 Ejemplo prospectivo 2: Preparación de capa mucoadhesiva

45 Se preparará la capa mucoadhesiva añadiendo agua a un recipiente de mezclado seguido por adición secuencial de propilenglicol, benzoato de sodio, metilparabeno y propilparabeno, acetato de vitamina E, ácido cítrico, óxido de hierro amarillo, y fosfato de sodio monobásico. Después de que los componentes se dispersan y/o disuelven, se añade fentanilo o buprenorfina, y el recipiente se calienta hasta de 120 a 130 °F. Se añadirá entonces la mezcla de polímeros, hidroxipropilcelulosa (Klucel EF), hidroxietilcelulosa (Natrosol 250L), polycarbofilo (Noveon AA1), y carboximetilcelulosa (Aqualon 7LF), al recipiente, y se agitará hasta que se disperse. Posteriormente, se retirará el calor del recipiente de mezclado. Como última etapa de adición, se añadirán fosfato de sodio tribásico (agente de tamponamiento) e hidróxido de sodio (agente de ajuste del pH) para ajustar la combinación a un pH deseado. Entonces se mezclará la combinación a vacío durante unas pocas horas. Se almacenará la mezcla preparada en un recipiente hermético hasta que esté lista para su uso en la operación de recubrimiento. Se ilustra el % p/p para cada componte y cualquier componente adicional en las siguientes tablas (1, 2 y 3). La tabla 1 representa la formulación 1 del dispositivo con buprenorfina, mientras que la tabla 2 proporciona los detalles de la formulación 2 que contiene buprenorfina. La tabla 3 contiene una tercera formulación que contiene citrato de fentanilo. Para la formulación 1, el pH oscila entre 4,5 y 5,5. Para la formulación 2, el pH oscila entre 5,0 y 6,0.

Tabla 1

BEMA, HCl de buprenorfina, formulación 2				
Sustancia de capa mucoadhesiva	Referencia a la norma	Fórmula (base seca*)/% (p/p)	Cantidad (base seca*)/mg por disco	
			3,89 cm ²	0,97 cm ²
Propilenglicol	Farm. Eur.	4,546	1,591	0,398
Benzoato de sodio	Farm. Eur.	0,540	0,189	0,047
Metilparabeno	Farm. Eur.	0,880	0,308	0,077

Propilparabeno	Farm. Eur.	0,213	0,075	0,019
Óxido de hierro amarillo	USP-NF	0,500	0,175	0,044
Ácido cítrico, anhidro	Farm. Eur.	4,486	1,570	0,392
Acetato de vitamina E	Farm. Eur.	0,060	0,021	0,005
Fosfato de sodio monobásico, anhidro	USP	3,346	1,171	0,293
HCl de buprenorfina	Farm. Eur.	3,080	1,078	0,269
Policarbofilo	USP	0,520	0,182	0,045
Hidroxiopropilcelulosa	Farm. Eur.	6,510	2,278	0,570
Hidroxietilcelulosa	Farm. Eur.	19,460	6,810	1,703
Carboximetilcelulosa de Na	USP	52,100	18,233	4,558
Hidróxido de sodio	Farm. Eur.	0,413	0,145	0,036
Fosfato de sodio tribásico	USP-NF (o FCC)	3,346	1,171	0,293
Suma		100,0	35,00	8,75

Tabla 2

BEMA, HCl de buprenorfina, formulación 1				
Sustancia de capa mucoadhesiva	Referencia a la norma	Fórmula (base seca*)/% (p/p)	Cantidad (base seca*)/mg por disco	
			3,89 cm ²	0,97 cm ²
Propilenglicol	Farm. Eur.	4,329	0,881	0,220
Benzoato de sodio	Farm. Eur.	0,501	0,102	0,025
Metilparabeno	Farm. Eur.	0,841	0,171	0,043
Propilparabeno	Farm. Eur.	0,233	0,047	0,012
Óxido de hierro amarillo	USP-NF	0,500	0,102	0,025
Ácido cítrico, anhidro	Farm. Eur.	0,501	0,102	0,025
Acetato de vitamina E	Farm. Eur.	0,054	0,011	0,003
Fosfato de sodio monobásico, anhidro	USP	3,202	0,651	0,163
HCl de buprenorfina	Farm. Eur.	5,297	1,078	0,269
Policarbofilo	USP	6,078	1,236	0,309
Hidroxiopropilcelulosa	Farm. Eur.	6,530	1,328	0,332
Hidroxietilcelulosa	Farm. Eur.	19,517	3,970	0,993
Carboximetilcelulosa de Na	USP	52,150	10,609	2,652
Hidróxido de sodio	Farm. Eur.	0,267	0,054	0,014
Suma		100,00	20,34	5,09

Tabla 3 (no según la invención)

5

Tabla 3.2.P.1-1 Componentes y composiciones del sistema mucoadhesivo bioerosionable de fentanilo BEMA™				
Componente	Cantidad (% p/p) para todas las concentraciones ^a		Función	Norma de calidad
	Mucoadhesivo	Refuerzo		
Citrato de fentanilo	7,03		Activo	USP
Agua purificada	9,00 ^b	9,00 ^b	Disolvente	USP
Propilenglicol	3,89		Disolvente	USP
Benzoato de sodio	0,46	0,46	Conservante antimicrobiano	NF
Metilparabeno	0,81	0,40	Conservante antimicrobiano	NF
Propilparabeno	0,20	0,10	Conservante antimicrobiano	NF
Óxido férrico	0,10		Colorante	NF, JP
Ácido cítrico anhidro	0,46	0,46	Antioxidante	USP
Vitamina E	0,05	0,05	Antioxidante	USP
Fosfato de sodio monobásico	2,88		Tampón	USP
Hidróxido de sodio	4,50		Ajuste del pH	NF
Fosfato de sodio tribásico	2,88		Tampón	NF ^c
Policarbofilo	5,21		Polímero de matriz, mucoadhesivo	USP
Hidroxiopropilcelulosa	5,21	57,45	Polímero de matriz	NF

ES 2 663 777 T3

Hidroxietilcelulosa	15,62	28,72	Polímero de matriz	NF
Carboximetilcelulosa de sodio	41,71		Polímero de matriz, mucoadhesivo	NF
Dióxido de titanio		2,23	Colorante	USP
Sacarina de sodio		0,46	Aromatizante	USP
Aceite de menta piperita		0,68	Aromatizante	NF
Total (%)	100,00	100,00		
^a = Expresado en base seca ^b = La mayor parte del agua se elimina durante la fabricación: el agua residual en un producto farmacéutico varía entre el 4 y el 12 % p/p ^c = Adquirido como grado para FCC (Food Chemicals Codex) y sometido a prueba según la monografía NF				

5 El proceso de recubrimiento implicará el moldeo por colada de la(s) capa(s) en serie sobre un revestimiento de poliéster St. Gobain. Se moldeará por colada una primera capa mucoadhesiva usando un método de recubrimiento de cuchillo en hoja. Posteriormente, si se desea, se moldeará por colada una segunda capa mucoadhesiva sobre la primera capa mucoadhesiva, se curará en un horno a de aproximadamente 65 °C a 95 °C y se secará. El producto puede entonces cortarse con troquel mediante el método de troquelado y retirarse de la superficie de moldeo por colada.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de administración farmacéutica delgado y flexible para su uso en un método de administración por vía transmucosa de buprenorfina a un sujeto, en el que el dispositivo de administración farmacéutica comprende:
- 5 una primera superficie mucoadhesiva para la administración transmucosa de buprenorfina;
- 10 una segunda superficie mucoadhesiva, opuesta a la primera superficie mucoadhesiva, para la administración transmucosa de buprenorfina; y
- 15 un fármaco que puede ser objeto de abuso y un antagonista incorporado en el dispositivo,
- en el que el fármaco que puede ser objeto de abuso es buprenorfina y el antagonista es naloxona, y
- 20 en el que las superficies mucoadhesivas primera y segunda se definen por al menos una capa de película mucoadhesiva delgada y flexible; y
- en el que se administra una cantidad eficaz de buprenorfina al sujeto.
2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el dispositivo es bioerosionable.
3. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que las superficies mucoadhesivas primera y segunda se definen por una única capa mucoadhesiva.
- 25 4. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que las superficies mucoadhesivas primera y segunda se definen por al menos una capa de película mucoadhesiva delgada y flexible primera y segunda, y en el que el dispositivo comprende además preferiblemente una capa intermedia dispuesta entre las dos superficies mucoadhesivas, satisfaciendo dicha capa intermedia preferiblemente una característica seleccionada de las siguientes:
- 30 (i) la capa intermedia comprende una matriz resistente al abuso y un antagonista asociado con la matriz resistente al abuso de manera que el antagonista no está sustancialmente disponible por vía transmucosa;
- 35 (ii) la capa intermedia comprende un antagonista microencapsulado; y
- (iii) la capa intermedia es oclusiva a buprenorfina.
5. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que la capa mucoadhesiva comprende antagonista microencapsulado.
- 40 6. Dispositivo según la reivindicación 4, en el que se incorpora buprenorfina en la primera capa mucoadhesiva, y la segunda capa mucoadhesiva.
- 45 7. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el dispositivo está adaptado para la administración transmucosa de buprenorfina a dos o más superficies mucosas,
- 50 en el que el dispositivo se administra preferiblemente a un sujeto aplicando el dispositivo a una cavidad mucosa del sujeto de manera que hay adhesión del dispositivo de administración a al menos dos superficies de la cavidad mucosa y difusión del agente activo a través de la primera superficie mucoadhesiva y la segunda superficie mucoadhesiva, y
- 55 en el que la cantidad eficaz de buprenorfina se administra más preferiblemente al sujeto en menos de aproximadamente 1 hora, e incluso más preferiblemente en menos de aproximadamente 30 minutos.
8. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el dispositivo contiene entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 60 mg de buprenorfina, y
- 60 en el que (a) el $T_{m\acute{a}x}$ es preferiblemente de menos de aproximadamente 100 minutos, más preferiblemente menos de aproximadamente 80 minutos, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 60 minutos, aún más preferiblemente menos de aproximadamente 30 minutos y lo más preferiblemente menos de aproximadamente 20 minutos, o
- 65 en el que (b) preferiblemente más del 30 % de la buprenorfina, más preferiblemente más del 50 % de la buprenorfina y lo más preferiblemente más del 60 % de la buprenorfina se vuelve biodisponible.

- 9. Dispositivo según la reivindicación 2, en el que el dispositivo tiene una vida útil funcional de entre aproximadamente 6 minutos y aproximadamente 53 minutos, preferiblemente, entre aproximadamente 13 minutos y aproximadamente 26 minutos.
- 5 10. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el dispositivo está adaptado para el tratamiento de adicción o dolor.
- 11. Dispositivo según la reivindicación 10, en el que el dolor es dolor oncológico intercurrente.
- 10 12. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cantidad eficaz de buprenorfina se administra al sujeto en una dosis unitaria.

