

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 210**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.04.2013 PCT/EP2013/057552**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2013 WO13153145**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2013 E 13714969 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 2836197**

54 Título: **Película oral que contiene cuentas de liberación entérica de opiáceos**

30 Prioridad:
12.04.2012 US 201213445716

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.02.2020

73 Titular/es:
**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
(100.0%)
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach, DE**

72 Inventor/es:
LI, MICHAEL, HSIN CHWEN

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 745 210 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

Película oral que contiene cuentas de liberación entérica de opiáceos

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un método para elaborar películas que proporcionen una liberación entérica controlada de principios activos terapéuticos. La presente invención se refiere más específicamente a un método para elaborar películas que proporcionen una liberación entérica controlada de un agonista opioideo, presente en cantidades terapéuticas, y un agonista opioideo, presente a nivel subterapéutico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La búsqueda de un analgésico opiáceo ingerido oralmente seguro es uno de los retos más antiguos en la química médica. Los opiáceos son extraordinariamente bien conocidos para el tratamiento del dolor intenso agudo y crónico, y posiblemente son uno de los fármacos más antiguos conocidos por el hombre. El mercado para el tratamiento del dolor crónico es uno sustancial, incluyendo el tratamiento de dolor crónico asociado con fibromialgia, artritis, lesiones deportivas y enfermedades malignas. Los protocolos de tratamiento del dolor actuales han dado como resultado un mercado de prescripción de muchos miles de millones de dólares, con un fármaco para el tratamiento del dolor, hidrocodona/APAP, situado el número uno en ventas de fármacos de prescripción en 2010.

15 Desgraciadamente, los fármacos para el tratamiento del dolor, particularmente los opiáceos, dan lugar a euforia y otros efectos secundarios cuando son tomados por individuos sanos, y así los opiáceos son extremadamente adictivos. El desvío de fármacos de prescripción para abuso de sustancias es un problema social que no se puede ignorar.

20 Se conocen bien productos para tratar la adicción a narcóticos. Los individuos adictos a narcóticos pueden sufrir una dependencia intensa, dando como resultado un síndrome de abstinencia potencialmente peligroso. Un método muy conocido mediante el que tratar la adicción a narcóticos es proporcionar una cantidad reducida de opiáceo, en una cantidad suficiente para satisfacer la urgencia del adicto por el narcótico, pero no en una cantidad suficiente para inducir euforia, comúnmente denominado "colocarse". Un producto puede incluir un opiáceo particularmente potente, buprenorfina, junto con un antagonista, naloxona, proporcionando ambos un efecto eufórico reducido y evitando potencialmente la extracción del opiáceo (y el abuso consiguiente) por adictos. El antagonista de narcótico se une a un receptor en el cerebro para bloquear el receptor, reduciendo así el efecto del opiáceo. Este producto se desarrolló inicialmente como un comprimido. Sin embargo, los medicamentos que contienen buprenorfina en forma de comprimido tienen el potencial para el abuso. Posteriormente, se desarrollaron películas que proporcionaban una absorción bucal directa de la buprenorfina en una forma que no se pudiera retirar fácilmente de la boca una vez administrada, retardando de ese modo el abuso. Esta película mucoadhesiva se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 2011/0033541. El documento US2006/0204559 divulga métodos para producir películas que comprenden un polímero pelculígeno tal como pululano y un agente farmacéuticamente activo con sabor enmascarado tal como dextrometorfano.

30 Sigue existiendo una necesidad en la técnica de formas de fármacos opiáceos de acción más prolongada para el tratamiento de la adicción. Existe además una necesidad en la técnica de opiáceos en forma de película que proporcionen un tratamiento más prolongado del dolor crónico o agudo.

SUMARIO DE REALIZACIONES VENTAJOSAS DE LA INVENCION

45 La presente invención proporciona así un método para elaborar formas de fármaco opiáceo de acción más prolongada para el tratamiento de la adicción, el dolor agudo y el dolor crónico. Las dosificaciones de películas orales incluyen al menos una capa formada a partir de una composición de liberación controlada que imparte liberación intestinal de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista opioideo o su sal farmacéuticamente aceptable y una cantidad clínicamente eficaz de antagonista opioideo o su sal farmacéuticamente aceptable. La composición de liberación controlada incluye al menos un polímero de matriz de liberación controlada y cuentas de liberación entérica dispersadas dentro del polímero de matriz. Las cuentas de liberación entérica están formadas por una composición de cuentas de liberación entérica que incluye al menos un polímero de liberación entérica y un agonista opioideo y un antagonista opioideo y/o sus sales respectivas encapsulados en el mismo. La composición de liberación controlada incorpora además un ajustador del pH en una cantidad eficaz para ajustar la composición hasta un pH de aproximadamente 2,0 a 3,0 unidades de pH por debajo del pKa del agonista opioideo, el antagonista y sus respectivas sales para unir el opioide al polímero de liberación entérica. La dosificación de película oral o la composición o la capa de liberación controlada incluye además opcionalmente uno o más aditivos seleccionados de agentes enmascarantes del sabor, emulsionantes, plastificantes, colorantes, antioxidantes, conservantes microbianos y potenciadores de la penetración.

En realizaciones particularmente ventajosas, las dosificaciones de película oral comestibles incluyen buprenorfina como el agonista opioideo junto con naloxona como el antagonista opioideo.

La presente invención proporciona un método mediante el cual formar las dosificaciones de película oral.

5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una vista transversal de una dosificación de película oral de una sola capa ejemplar.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES VENTAJOSAS

La presente divulgación se refería generalmente al tratamiento de la dependencia de opioides o el dolor crónico o agudo en un paciente usando una forma de dosificación que también dificultara el mal uso del narcótico. La presente divulgación proporciona un método para tratar el dolor crónico/agudo o la dependencia de narcóticos al administrar una dosificación de película oralmente soluble (también denominada en la presente una oblea oral) que proporcione un efecto bioequivalente a los comprimidos y las películas de opiáceos conocidos, particularmente comprimidos y películas SUBOXONE®, pero con aporte entérico de los ingredientes activos para proporcionar una eficacia más prolongada. En realizaciones particularmente ventajosas, las dosificaciones de película proporcionan preferiblemente adherencia bucal a la boca del usuario, haciéndola difícil de retirar después de la administración, dificultando adicionalmente el mal uso del producto.

Una dosificación de película oral en forma de monocapa ejemplar se ilustra en la Figura 1. La dosificación (1) de película oral incluye generalmente al menos una capa (2) de liberación controlada que imparte la liberación entérica de una cantidad clínicamente eficaz, es decir terapéutica, de un agonista opioideo y una cantidad clínicamente eficaz, es decir subterapéutica, de antagonista opioideo. La composición usada para formar la capa de liberación controlada (es decir la composición de liberación controlada) incluye generalmente al menos un polímero (3) de matriz de liberación controlada y cuentas (4) de liberación entérica dispersadas en el mismo, conteniendo las cuentas de liberación entérica un agonista (5) opioideo y un antagonista (6) opioideo envueltos dentro de una cubierta (7) de polímero de liberación entérica. Aunque sin querer limitarse por una teoría, los Solicitantes establecen como hipótesis que la cubierta (7) de polímero de liberación entérica es amorfa, de ahí que pueda existir un límite definido invisible entre la cubierta (7) de polímero y el polímero (3) de matriz de liberación controlada, según se ilustra dentro de la Figura 1 mediante una línea de puntos. La composición de liberación controlada comprende además un ajustador del pH en una cantidad eficaz para ajustar la composición hasta un pH de aproximadamente 2,0 a 3,0 unidades de pH por debajo del pKa del agonista, el antagonista opioideo y/o sus sales respectivas para unir el agonista y el antagonista opioideo y/o sus sales respectivas a la cubierta de polímero.

La dosificación de película oral está diseñada para desintegrarse cuando se aplique a la cavidad oral para liberar las cuentas de liberación entérica que contienen opiáceos, que a continuación son tragadas para ser absorbidas dentro del intestino. En realizaciones particularmente ventajosas, la tira de película oral particularmente se dispersa fácilmente en la saliva de la cavidad oral sin la necesidad de líquidos orales adicionales para liberar las cuentas de liberación entérica de modo que los ingredientes activos puedan ser absorbidos dentro del intestino del paciente.

Las películas delgadas dispersables y desintegrables en saliva usadas para formar las matrices de tira de película oral pueden ser cualquier material pelculígeno monografiado conocido, conocido en la técnica para el uso en formas de administración con conformación plana o conformación de oblea para la aplicación a o en la región oral o sobre las membranas mucosas de la boca. Las dosificaciones de película oral comprenden generalmente al menos un polímero pelculígeno soluble en acetona, soluble en alcohol y/o soluble en agua y/o dispersable en agua, particularmente al menos un polímero pelculígeno soluble en saliva y/o dispersable en saliva, que sea capaz de formar una película adecuadamente resistente al colarlo en un disolvente farmacológicamente aceptable.

El polímero de matriz de liberación controlada se puede formar así a partir de cualquier polímero de calidad farmacéutica soluble o hinchable en agua, acetona y/o alcohol que sea bien soluble/dispersable oralmente o bien consumible oralmente con disolución o hinchamiento gástrico. El polímero de matriz de liberación controlada también puede estar formado por una combinación de dos o más de estos polímeros solubles o hinchables en agua, acetona y alcohol. El polímero de matriz de liberación controlada proporciona cohesión a la forma de dosificación durante la fabricación, el almacenamiento y similares, pero se disuelve, se hincha o se desintegra suficientemente para liberar las cuentas de liberación entérica que contienen el agonista y el antagonista opioideo para la absorción entérica después de su administración.

Polímeros ejemplares no limitativos adecuados para el uso como el polímero de matriz de liberación controlada incluyen uno o más de celulosa y/o sus derivados; una goma sintética o natural, un polímero acrílico y/o uno de sus copolímeros, poli(óxido de alquileno), polialquilenglicol, pululano, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), carragenina, ácido algínico y/o sus sales, polímeros carboxivinílicos, pectina y/o sus derivados, goma de xantano y/o sus derivados, y almidón y/o sus derivados.

- Derivados de celulosa ejemplares adecuados para el uso en la formación de las tiras de película orales incluyen metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y sus mezclas. En realizaciones particularmente ventajosas, las tiras de película orales se forman a partir de una mezcla de carboximetilcelulosa sódica o hidroxipropilmetilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa. La carboximetilcelulosa sódica, denominada comúnmente goma de celulosa, está disponible comercialmente de cualquiera de un número de proveedores, incluyendo como carboximetilcelulosa sódica ("CMC") AQUALON® CMC-7LF de Ashland Inc., de Covington, Kentucky. La hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), también denominada hipromelosa, está disponible comercialmente de un número de proveedores, incluyendo como METHOCEL® de Dow Chemical Company, Midland, Michigan, BENECEL® de Ashland, Inc. de Covington, Kentucky y PHARMACOAT® de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. de Tokio, Japón y METOLOSE®, también de Shin Etsu Chemical Co. Ltd de Tokio. La hidroxipropilcelulosa ("HPC") está disponible comercialmente como KLUCEL® de Hercules Incorporated, Wilmington, Delaware.
- Ventajosamente, las dosificaciones de película oral incorporan una mezcla peliculígena que contiene derivados de celulosa de viscosidad tanto inferior como superior. Las tiras de película orales pueden incorporar una mezcla de HPMCs de viscosidad inferior y superior, por ejemplo. Un intervalo ejemplar para los derivados de celulosa de viscosidad inferior es de aproximadamente 1,5 a 25 mPas, tal como de aproximadamente 2 a 20 mPas, particularmente aproximadamente 3 mPas. Un intervalo ejemplar para el derivado de celulosa de viscosidad superior es de aproximadamente más de 25 a 100 mPas, tal como de aproximadamente 40 a 80 mPas, particularmente aproximadamente 50 mPas. HPMC que tiene una viscosidad de 3 mPas está disponible comercialmente como PHARMACOAT® 603 y HPMC que tiene una viscosidad de 50 está disponible comercialmente como METOLOSE® 60 SH50. El derivado de celulosa de viscosidad inferior está presente generalmente dentro de la mezcla peliculígena en una cantidad mayor que el derivado de celulosa de viscosidad superior. El derivado de celulosa de viscosidad inferior puede estar presente dentro de la mezcla peliculígena en una relación en peso eficaz en comparación con el derivado de celulosa de viscosidad superior, tal como una relación en peso que varía de aproximadamente 1,5 : 1 a 6 : 1, particularmente aproximadamente 2,0 : 1 a 4 : 1, tal como aproximadamente 3 : 1 (derivado de celulosa de viscosidad inferior : derivado de celulosa de viscosidad superior).
- En realizaciones particularmente conveniente, una mezcla de carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa se usa como el material o la matriz peliculígenos, ya que se ha determinado que esta mezcla tiene excelentes capacidades peliculígenas, características de manejo de las tiras de película, sensación en boca beneficiosa, así como un tiempo de disolución rápido. La relación particular de carboximetilcelulosa sódica a hidroxipropilmetilcelulosa se elige para dar los tiempos de disolución y la sensación en boca deseables para una película razonablemente delgada y para impartir además características de manejo del producto aceptables. Aunque sin querer limitarse por una teoría, los Solicitantes establecen como hipótesis que la carboximetilcelulosa imparte facilidad de disolución en la boca y una sensación robusta en boca, mientras que la hidroxipropilmetilcelulosa imparte resistencia mecánica mejorada, particularmente resistencia al desgarramiento mejorada.
- Gomas sintéticas o naturales ejemplares para el uso como el polímero de matriz de liberación controlada incluyen goma de xantano, goma de tragacanto, goma guar, goma de acacia, goma arábiga, goma de algarroba o sus mezclas. Almidones aceptables para el uso como el polímero de matriz de liberación controlada incluyen almidón de judía, almidón de guisante o sus mezclas.
- Un polímero acrílico y/o copolímeros ejemplares que se pueden usar como el polímero de matriz de liberación controlada incluyen polímero de ácido metacrílico, copolímero de ácido metacrílico, polímeros de ácido acrílico, copolímeros de ácido acrílico, poli(acrilamida) o sus mezclas.
- En realizaciones especialmente ventajosas, el polímero de matriz de liberación controlada es un polímero mucoadhesivo. Polímeros mucoadhesivos ejemplares incluyen uno o más de silicona comestible, poli(ácidos acrílicos) y polímeros, copolímeros e interpolímeros de ácido acrílico reticulado. Polímeros de ácido acrílico reticulado están disponibles comercialmente como polímero CARBOPOL® de Lubrizol Corp. de Wickliffe, OH.
- El polímero de matriz de liberación controlada está presente dentro de la capa de liberación controlada en una cantidad que varía típicamente de aproximadamente 30 a 70% en peso, tal como de aproximadamente 40 a 60% en peso y particularmente de aproximadamente 45 a 55% en peso, basado en el peso de la capa de liberación controlada. Para facilitar el análisis, el término "capa de liberación controlada", según se usa en la presente, se refiere a la capa de liberación controlada después del secado, es decir al retirar una cantidad significativa (si no la totalidad) del disolvente usado al formar la capa de liberación controlada, a menos que se indique otra cosa. En contraste, el término "composición de la capa de liberación controlada" se refiere a una mezcla que incluye el polímero de matriz de liberación controlada, las cuentas de liberación entérica, aditivos y disolvente opcionales, es decir a la mezcla antes del secado, a menos que se indique lo contrario.
- La presente forma de dosificación es adecuada para la liberación prolongada de cualquier agonista opioideo insoluble en agua que se indique que sea aceptable dentro de the U.S. Pharmacopeia/National Formulary. Agonistas opioideos no limitativos que se pueden incluir dentro de la composición de liberación controlada incluyen uno o más

de alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, amfepramona, anfetamina, anetaminilo, anileridina, apocodeína, apomorfina, asimadolina, axomadol, bencilmorfina, becitramida, bremazocina, brifentanilo, buprenorfina, butorfanol, carfentanilo, clonitaceno, codeína, ciclazocina, ciclorfano, ciprenorfina, ciprodime, deltorfina, desomorfina, dextrometorfano, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diamorfina, diamorfona, diampromida, diacetilmorfina, dihidrocodeína, dihidrocodeinona, dihidroetorfina, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefetamol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxiafetilo, difenoxilato, dipipanona, diprenorfina, dronabinol, Met-enkefalina, Leu-enkefalina, dinorfina A, dinorfina B, β -endorfina, eptazocina, eridorfina, etoheptacina, 14-etoximetopona, etilcetociclazocina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, extromoramida, fencamfamina, fenotilina, fenproporex, fentanilo, α -metilfentanilo, beta-funaltrexamina, β -hidroxi-3-metilfentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidromorfodona, hidroximetilmorfinano, hidroxipetidina, isometadona, quetobemidona, quiotorfina, levo- α -acetilmetadol, levacetilmetadol, levalorfanol, levometadona, acetato de levometadilo, levalorfanol, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, lofexidina, loperamida, malbufina, mazindol, mefenorex, meperidina, meprobamato, meptacina, metazocina, metadona, metopona, metildihidromorfina, metildihidromorfinona, metilmorfina, metilnaltrexona, metilfenidato, metiprilon, metopona, mirfentanilo, modafnilo, morficeptina, morfinano, morfina, mirofina, nabilona, nalbufeno, nalbufina, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naloxona benzoilhidrazona, naltrexona, naltribeno, naltrindol, isotiocianato de naltrindol, narceína, natbufina, nicomorfina, nor-binaltorfimina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, noscapina, ohmefentanilo, o-metilnaltrexona, opio, onitaceno, oxicodona, oximorfona, papaveretum, papaverina, paregórico, pemolina, pernolina, pentazocina, petidina, fendimetracina, fendimetrazona, fenmetracina, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, folcodeína, piminodina, pipradrol, piritramida, prenorfina, profadol, properidina, profetacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, propilhexedrina, remifentanilo, espiradolina, sufentanil, sufentanilo, tapentadol, tebaína, tramadol, trefentanilo, tilidina, viminol o sus sales, u opioides del fenantreno, morfinano, benzomorfanol, metadona, fenilpiperidina, propionanilida, 4-anilidopiperidina, 4-arilpiperidinas y la clase de las 4-heteroarilpiperidinas. El agonista opioideo puede estar presente en la forma de su base libre, o en la forma de una sal, un profármaco, un éster, un análogo, un derivado, un solvato, un complejo, un polimorfo, un hidrato, un racemato o como diastereoisómeros individuales y/o sus isómeros enantiómeros y su derivado de glucurónido respectivo. En realizaciones particularmente ventajosas, el agonista opioideo es buprenorfina y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Para facilitar el análisis, el término "agonista", según se usa en la presente, incluye el agonista y/o sus sales farmacéuticamente aceptables a menos que se indique lo contrario.

Por otra parte, según se usa en la presente, el término "insoluble en agua" (o insoluble en otro disolvente polar) se refiere a materiales o ingredientes, p. ej. agonistas, antagonistas, polímeros entéricos y similares, que tienen una solubilidad en agua (u otro disolvente polar específico) de menos de 10 mg/ml, tal como una solubilidad en agua (u otro disolvente polar específico) de menos de 1 mg/ml, y particularmente una solubilidad en agua (u otro disolvente polar específico) de menos de o igual a 100 μ g/ml.

El agonista opioideo está presente dentro de la composición de liberación controlada en una cantidad terapéuticamente eficaz. Cantidades terapéuticamente eficaces de agonista opioideo ejemplares para dosificaciones destinadas al tratamiento de la adición de opiáceos incluyen más de 2 miligramos; tal como de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 16 mg por dosificación, particularmente de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 12 mg por dosificación. Cantidades terapéuticamente eficaces de agonista opioideo ejemplares para dosificaciones destinadas a controlar el dolor agudo en individuos no tolerantes a opioides varían de aproximadamente 100 a 400 microgramos, tal como aproximadamente 200 microgramos. Cantidades terapéuticamente eficaces de agonista opioideo ejemplares para dosificaciones destinadas a controlar el dolor crónico varían de aproximadamente 20 a 70 microgramos por hora por dosificación.

La presente forma de dosificación es adecuada asimismo para la liberación prolongada de cualquier antagonista opioideo insoluble en agua indicado para ser aceptable dentro de the U.S. Pharmacopeia/National Formulary para el uso junto con agonistas opioideos. Antagonistas opioideos ejemplares no limitativos que se pueden incluir dentro de la composición de liberación controlada incluyen uno o más de alazocina, amifenazol, butorfanol, clornaltrexamina, clocinamox, ciclazacina, ciclazocina, ciclorfano, ciprenorfina, diprenorfina, etazocina, β -funaltrexamina, levalorfanol, meptazinol, metazocina, nadida, nalbufina, nalida, nalmefeno, nalmefendiprenorfina, nalmexona, nalorfina, dinicotinato de nalorfina, naloxona, 6-amino-naloxona, N-metilnaloxona, nor-binaltorfimina, naltrendol, naltrexona, 6-amino-naltrexona, 7-bencilidenonaltrexona, N-metilnaltrexona, naltrindol, nalufina, oxilorfano, pentazocina, antagonistas opioideos de N-alquilcarboxilato de piperidina y polipéptidos antagonistas opioideos.

El antagonista opioideo puede estar presente en la forma de su base libre, o en la forma de una sal, un profármaco, un éster, un análogo, un derivado, un solvato, un complejo, un polimorfo, un hidrato, un racemato o como diastereoisómeros individuales y/o sus isómeros enantiómeros y su respectivo derivado de glucurónido. En realizaciones particularmente ventajosas, el antagonista opioideo es naloxona y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Por facilidad de análisis, el término "antagonista", según se usa en la presente, incluye el antagonista y/o sus sales farmacéuticamente aceptables a menos que se indique lo contrario.

El antagonista opioideo está presente generalmente dentro de la composición de liberación controlada en una cantidad clínicamente eficaz. El término "cantidad clínicamente eficaz de antagonista opioideo" se refiere a una cantidad subterapéutica de antagonista opioideo cuando se administra oralmente, es decir el antagonista opioideo

no provocará un efecto terapéutico significativo a través de la vía oral. El término "cantidad clínicamente eficaz de antagonista opioideo" significa más específicamente la cantidad mínima de antagonista opioideo posible o usada convencionalmente para impedir eficazmente el mal uso de las dosificaciones de película, p. ej. mediante la extracción del ingrediente activo y la posterior inyección intravenosa. De ahí que el término "cantidad clínicamente eficaz de antagonista opioideo", según se usa en la presente, se refiera a un dosis oralmente ineficaz pero intravenosamente eficaz de antagonista opioideo suficiente para impedir el abuso de las dosificaciones de película.

El antagonista opioideo está presente generalmente en cantidades significativamente inferiores que el agonista opioideo. Dosificaciones convencionales pueden incluir el antagonista opioideo en una relación en peso de aproximadamente 6:1 a 2:1 de agonista a antagonista, tal como una relación en peso de aproximadamente 4:1 (agonista:antagonista).

Cantidades clínicamente eficaces de antagonista opioideo ejemplares dentro de las dosificaciones destinadas a tratar la adicción de opiáceos pueden incluir más de 0,5 miligramos de antagonista por dosificación, tal como de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 mg por dosificación; particularmente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg por dosificación. Cantidades clínicamente eficaces de antagonista opioideo ejemplares para dosificaciones destinadas a controlar el dolor agudo en individuos no tolerantes a opioides varían de aproximadamente 25 a 100 microgramos por dosificación, tal como aproximadamente 50 microgramos por dosificación.

Cantidades clínicamente eficaces de antagonista opioideo ejemplares para dosificaciones destinadas a controlar el dolor crónico varían de aproximadamente 5 a 17,5 microgramos por hora por dosificación. En realizaciones alternativas adicionales, tales como dosificaciones administradas solamente dentro de un centro médico, las dosificaciones pueden no contener antagonista opioideo.

Las dosificaciones de película oral proporcionan ventajosamente un resultado bioequivalente, p. ej. una liberación bioequivalente, a productos SUBOXONE® disponibles comercialmente, particularmente para realizaciones ventajosas en las que el agonista es buprenorfina y el antagonista es naloxona. Las dosificaciones de película oral exhiben así ventajosamente un valor de AUC a fin de proporcionar un resultado bioequivalente a un comprimido SUBOXONE® disponible comercialmente. A ese respecto, la composición de la dosificación de película oral se puede preparar para proporcionar un valor de $C_{máx}$ y/o AUC_{inf} para cada uno del agonista y el antagonista que proporcione una liberación bioequivalente a un comprimido SUBOXONE® disponible comercialmente, es decir que proporcione de 80% a 125% de los valores de $C_{máx}$ y AUC para un principio activo dado dentro de un producto comercial. Por ejemplo, las dosificaciones de película oral se pueden adaptar en realizaciones ventajosas para proporcionar un perfil plasmático in vivo que tiene una $C_{máx}$ del agonista que varía de 0,624 a 0,975 ng/ml, tal como una $C_{máx}$ del agonista de aproximadamente 6,4 ng/ml, y un valor de AUC del agonista de 5,431 a 8,486 h*ng/ml, con una $C_{máx}$ del antagonista correspondiente de menos de aproximadamente 400 pg/ml y un valor de AUC_{inf} del antagonista de menos de aproximadamente 1030 h*pg/ml.

El agonista opioideo y el antagonista opioideo (que también se pueden denominar conjuntamente más adelante en la presente "ingredientes activos") están presentes dentro de las cuentas de liberación entérica suspendidas en el polímero de matriz de liberación controlada. Las cuentas de liberación entérica se forman al revestir, suspender y/o disolver los ingredientes activos dentro de al menos un polímero de liberación entérica que protege los ingredientes activos hasta que se liberen del polímero de liberación entérica dentro del intestino. Como se analizará con mayor detalle posteriormente, los ingredientes activos se disuelven inicialmente dentro de un disolvente al que se añaden el polímero de liberación entérica y adyuvantes opcionales, y posteriormente se recogen las cuentas de liberación entérica. Para facilitar el análisis, el término "cuenta de liberación entérica", según se usa en la presente, se refiere a las cuentas de liberación entérica después de la recogida, es decir al retirar una cantidad significativa (si no la totalidad) del disolvente de las cuentas de liberación entérica, a menos que se indique otra cosa. En contraste, el término "composición de cuentas de liberación entérica" se refiere a una mezcla que incluye el polímero de liberación entérica, el agonista, el antagonista, los adyuvantes opcionales y el disolvente, es decir la mezcla antes de la recogida de las cuentas, a menos que se indique lo contrario. Por otra parte, para facilitar el análisis, los términos "reviste" y "encapsula" se deben considerar términos equivalentes a menos que se indique lo contrario.

Ventajosamente, se usa la misma combinación de polímeros de liberación entérica o polímeros de liberación entérica para revestir tanto el agonista opioideo como el antagonista opioideo. En realizaciones alternativas, el agonista opioideo y el antagonista opioideo pueden estar revestidos con diferentes polímeros o combinaciones de polímeros de liberación entérica.

Las cuentas de liberación entérica recogidas tienen generalmente una configuración de núcleo/cubierta o núcleo/islas, formando el polímero de liberación entérica la cubierta o el revestimiento alrededor de uno o más núcleos o islas formados por el agonista opioideo y/o el antagonista opioideo. Típicamente, la cubierta envuelve o encierra los ingredientes activos, de modo que al menos 50% de la superficie específica de los ingredientes activos esté cubierta por o dispuesta dentro de la cubierta formada por el polímero de liberación entérica. En realizaciones ventajosas, al menos 75% de la superficie específica de los ingredientes activos, y particularmente 100% de la superficie específica de los ingredientes activos está cubierta por o dispuesta dentro de la cubierta o el revestimiento

formados por el polímero de liberación entérica. Una cuenta de liberación entérica dada puede contener bien el agonista opioideo, bien el antagonista opioideo o, en realizaciones ventajosas, una mezcla de agonista opioideo y antagonista opioideo.

5 Polímeros adecuados para el uso como el polímero de liberación entérica que reviste los ingredientes activos incluyen cualquier polímero insoluble en agua indicado como aceptable dentro de the U.S. Pharmacopeia/National
 10 Formulary como un revestimiento para el aporte gástrico y/o entérico de ingredientes activos. Al menos una porción de los polímeros entéricos está formada por celulosa, derivados vinílicos o acrílicos que son insolubles o solo moderadamente solubles al pH inferior encontrado en fluidos gástricos pero son fácilmente solubles, hinchables o
 15 permeables al pH superior encontrado en fluidos intestinales, permitiendo de ese modo que la mayoría (es decir al menos 50%) del ingrediente activo se difunda en el fluido intestinal. Los Solicitantes han encontrado que al seleccionar un polímero o componentes de una combinación de polímeros de liberación entérica con propiedades de disolución específicas a pHs predeterminados, el revestimiento de polímero de liberación entérica permite que la gran mayoría, si no la totalidad, de los ingredientes activos revestidos pase a través del estómago para la liberación posterior dentro del intestino a medida que el revestimiento se hace más solubilizado y/o permeable. Según se usa
 20 en la presente, el término polímero o polímeros de liberación entérica incluye polímeros solubles en fluidos por debajo de un pH de aproximadamente 5, p. ej. polímeros solubles al pH de los fluidos del estómago, solamente para facilitar el análisis, ya que estos polímeros se usan generalmente como un componente dentro de una combinación de polímeros de liberación entérica global destinada a liberar al menos la mayoría de los ingredientes activos dentro del intestino.

En realizaciones particularmente ventajosas, el polímero de liberación entérica es una combinación o mezcla, tal como una combinación o mezcla que contiene uno o más polímeros de liberación entérica solubles a un pH inferior y uno o más polímeros de liberación entérica solubles a un pH superior. El polímero o los polímeros de liberación
 25 entérica solubles a un pH inferior pueden ser solubles en fluidos por debajo de un pH de aproximadamente 5, tal como un pH de menos de aproximadamente 4,5, particularmente un pH que varía de aproximadamente 1 a 2 (p. ej. el pH de los fluidos estomacales). El polímero o los polímeros de liberación entérica solubles a pH superiores pueden ser solubles en fluidos que tienen un pH de más de aproximadamente 5,5, tal como un pH de más de aproximadamente 6,0, y particularmente un pH de más de aproximadamente 7,0 hasta aproximadamente 8,5, (p. ej. el pH de los fluidos intestinales). En estas realizaciones ventajosas, el polímero o polímeros de liberación entérica solubles a un pH inferior se disuelven dentro del fluido estomacal, protegiendo de ese modo los ingredientes activos durante la fabricación y la ingestión, permitiendo no obstante que el revestimiento de polímero de liberación entérica más diluido que permanece, es decir el polímero o los polímeros de liberación entérica solubles a un pH superior, libere más fácilmente la mayoría (si no la totalidad) de los ingredientes activos dentro del intestino. Relaciones en
 30 peso ejemplares de combinaciones que contienen polímero o polímeros de liberación entérica solubles a un pH inferior y polímero o polímeros de liberación entérica solubles a un pH superior varían típicamente de 1:10 a 10:1 (peso de polímero o polímeros de liberación entérica solubles a pH inferior : peso de polímero o polímeros de liberación entérica solubles a un pH superior), tal como de aproximadamente 1:5 a 5:1, y particularmente 1:1.

40 Polímeros de liberación entérica ejemplares adecuados para el uso en el revestimiento/la encapsulación de los ingredientes activos incluyen uno o más de acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo) y copolímero de polimetacrilato. En realizaciones particularmente ventajosas, el polímero de liberación entérica es copolímero de polimetacrilato, específicamente una combinación o mezcla de copolímeros de polimetacrilato que incluye (i) copolímero de polimetacrilato catiónico derivado de metacrilato de dimetilaminoetilo y otros ésteres de ácido metacrílico neutro y (ii) copolímero de polimetacrilato aniónico derivado de ácido metacrílico y acrilato. En estas realizaciones ventajosas, el copolímero de polimetacrilato catiónico se puede disolver parcialmente o completamente dentro del estómago (p. ej. en un pH de menos de aproximadamente 5), disolviéndose posteriormente el copolímero de polimetacrilato aniónico restante dentro del intestino (p. ej. en un pH de más de aproximadamente 7,0).

50 Copolímeros de polimetacrilato catiónicos ejemplares incluyen copolímero de poli(metacrilato de butilo), metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), metacrilato de metilo. El copolímero de poli(metacrilato de butilo), metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), metacrilato de metilo que tiene una relación de monómeros respectivos de 1:2:1 está disponible comercialmente como EUDRAGIT® E de Evonik Rohm GmbH de Darmstadt, Alemania.

55 Copolímeros de polimetacrilato aniónicos ejemplares incluyen copolímeros derivados de ácido metacrílico y bien metacrilato de metilo o bien acrilato de etilo. En realizaciones especialmente convenientes, los copolímeros de polimetacrilato aniónicos derivados de ácido metacrílico y bien metacrilato de metilo o bien acrilato de etilo tienen una relación de ácido metacrílico a metacrilato de metilo o acrilato de etilo bien de 1:1 o bien de 1:2. Copolímeros de polimetacrilato aniónicos que tienen una relación de monómeros de ácido metacrílico a metacrilato de metilo o acrilato de etilo de 1:1 están disponibles comercialmente como EUDRAGIT® L de Evonik Rohm GmbH de Darmstadt, Alemania. Copolímeros de polimetacrilato aniónicos que tienen una relación de monómeros de ácido metacrílico a metacrilato de metilo de 1:2 están disponibles comercialmente como EUDRAGIT® S de Evonik Rohm GmbH de Darmstadt, Alemania.

65

- 5 El polímero de liberación entérica está presente típicamente dentro de las cuentas de liberación entérica en cantidades que varían de aproximadamente 5 a 60% en peso, tal como de aproximadamente 10 a 40% en peso, particularmente de aproximadamente 15 a 30% en peso, basado en el peso de las cuentas de liberación entérica. En realizaciones ventajosas en las que el polímero de liberación entérica es una combinación de copolímero de polimetacrilato catiónico y copolímero de metacrilato aniónico, el copolímero catiónico y el copolímero aniónico están presentes generalmente en una relación que varía de aproximadamente 10:1 a 1:10, tal como una relación en peso de 1:1 de polímero catiónico a polímero aniónico.
- 10 El agonista opioideo y/o su sal está presente generalmente dentro de las cuentas de liberación entérica en cantidades que varían de aproximadamente 10 a 90% en peso, tal como de aproximadamente 20 a 80% en peso, particularmente de aproximadamente 30 a 70% en peso, basado en el peso de las cuentas de liberación entérica.
- 15 El antagonista opioideo y/o su sal está presente generalmente dentro de la composición de cuentas de liberación entérica en cantidades muy inferiores que el agonista opioideo, tales como cantidades que varían de aproximadamente 1 a 30% en peso, tales como de aproximadamente 5 a 25% en peso, particularmente de aproximadamente 10 a 20% en peso, basado en el peso de las cuentas de liberación entérica.
- 20 El polímero de liberación entérica o la composición de cuentas de liberación entérica pueden incluir además opcionalmente cualesquiera aditivos o adyuvantes convencionales conocidos por los expertos en la técnica.
- 25 El polímero de liberación entérica o la composición de cubierta de cuentas de liberación entérica pueden incluir además uno o más de al menos un estabilizante de cuentas, un plastificante o un emulsionante.
- 30 Estabilizantes de cuentas ejemplares incluyen cualquier compuesto o polímero que disminuya o elimine la aglomeración y/o la agregación de las cuentas de liberación entérica a medida que se están formando y/o recogiendo. Estabilizantes de cuentas adecuados incluyen celulosa y/o derivados celulósicos, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa y similares, presentes en una cantidad para eliminar sustancialmente o totalmente la aglomeración de las cuentas de liberación entérica. METOLOSE® 60 SH 50 de Shin Etsu Chemical Co. Ltd de Tokio, particularmente muy adecuado para el uso como el estabilizante de cuentas, tiene un contenido de metoxi que varía de aproximadamente 28,0 a 30,0% y un contenido de hidroxipropoxi que varía de 7,0 a 12,0%. Cantidades de estabilizantes de cuentas típicas varían de aproximadamente 1 a 10% en peso, tal como de 3 a 7% en peso, particularmente aproximadamente 4% en peso, basado en el peso de las cuentas de liberación entérica.
- 35 Plastificantes ejemplares incluyen uno o más de alquilenglicoles, polialquilenglicoles, glicerol, triacetina, monoglicérido desacetilado, polietilenglicoles, salato de dietilo y citrato de trietilo.
- 40 Emulsionantes ejemplares incluyen uno o más de laurilsulfato sódico y polisorbato 80. Los aditivos o adyuvantes convencionales pueden estar presentes dentro de las cuentas de liberación entérica en cantidades convencionales conocidas por los expertos en la técnica, tales como cantidades que varían de aproximadamente 1 a 10% en peso, basado en el peso de las cuentas de liberación entérica.
- 45 Las cuentas de liberación entérica están presentes dentro de la capa de liberación controlada en una cantidad que varía típicamente de aproximadamente 5 a 50% en peso, tal como de aproximadamente 10 a 45% en peso, particularmente de aproximadamente 20 a 40% en peso, basado en el peso de la capa de liberación controlada.
- 50 Las cuentas de liberación entérica pueden tener más ventajosamente un tamaño de la cuenta buscado de hasta 2,5 mm (es decir diámetro medio) con no más de 10 por ciento de variación sobre su tamaño, hasta un tamaño máximo de 2,8 mm, de acuerdo con las recomendaciones generales de la FDA para el tamaño de las cuentas en productos farmacéuticos. A ese respecto, la FDA ha indicado que las cuentas que tienen el tamaño precedente permiten que el paciente las trague sin estimular la necesidad de masticar. En realizaciones particularmente ventajosas, las cuentas de liberación entérica son bastante pequeñas, variando en tamaño de aproximadamente 5 a 400 micras, tal como de aproximadamente 10 a 200 micras, en diámetro o anchura. Las cuentas entéricas no están limitadas en su geometría, y generalmente pueden ser esféricas, amorfas redondeadas, poligonales y cualquier otra conformación.
- 55 Las cuentas entéricas liberan la mayoría, si no la totalidad, de los ingredientes activos dentro de los fluidos intestinales. A este respecto, las cuentas de liberación entérica liberan al menos 50% en peso, tal como al menos 75% en peso y preferiblemente 100% en peso del ingrediente activo en aproximadamente 5 minutos en una solución acuosa a un pH de 7,4, es decir un pH que refleja condiciones encontradas en el fluido intestinal. Las cuentas de liberación entérica liberan significativamente menos ingredientes activos dentro de pH inferiores, tales como menos de 50% en peso, preferiblemente menos de 25% en peso y de forma particularmente preferible menos de aproximadamente 20% en peso en aproximadamente 5 minutos en una solución acuosa a un pH de 4,5. Ventajosamente, las cuentas de liberación entérica liberan un mínimo o nada de ingredientes activos dentro de los pHs extremadamente bajos encontrados en el estómago, es decir pHs que varían de aproximadamente 1 a 2, tal como una liberación de menos de 5% en peso, preferiblemente menos de 2% en peso y más preferiblemente menos de aproximadamente 1% en peso en aproximadamente 5 minutos en una solución acuosa a un pH de 2. En realizaciones alternativas menos preferidas, también se prevé que se puedan formar formulaciones de "liberación
- 65

entérica" para proporcionar una liberación de la mayoría, si no la totalidad, de los ingredientes activos dentro del estómago, siempre que surja la necesidad de esta realización.

5 La capa de liberación controlada también incluye al menos un ajustador del pH para disminuir el pH de la composición de liberación controlada hasta entre aproximadamente 2,0 y 3,0 unidades por debajo del pKa de los agonistas opioideos y los antagonistas opioideos para efectuar la unión de los agonistas opioideos y los antagonistas opioideos al polímero de liberación entérica. La cantidad del ajustador del pH adecuada para la incorporación en la composición de liberación controlada puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica, por ejemplo usando la ecuación de Henderson Hasselbalch. Se entiende que el pKa para la buprenorfina, un agonista opioideo ejemplar, es aproximadamente 8,31. Se dice que el pKa para la naloxona, un antagonista opioideo ejemplar, es aproximadamente 7,94. Según esto, el ajustador del pH está presente generalmente en una cantidad eficaz para impartir un pH que varíe de aproximadamente 4,94 a 6,31, tal como un pH de aproximadamente 5,0 a 6,0, a la composición de liberación controlada y/o la capa de liberación controlada. Típicamente, el ajustador del pH está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 3,0 a 10,0% en peso, tal como de 4 a 9% en peso, particularmente de aproximadamente 4,5 a 8% en peso, basado en el peso de la capa de liberación controlada. Ajustadores del pH ejemplares incluyen cualquier ajustador del pH monografiado adecuado para el uso en productos farmacéuticos, tales como uno o más de citrato sódico, ácido cítrico, ácido tartárico, tartrato sódico, ácido acético, acetato sódico y similares.

20 En realizaciones ventajosas, las dosificaciones de película, particularmente la capa de liberación controlada (y la composición usada para formarla), incluyen además aditivos opcionales seleccionados de uno o más ingredientes enmascarantes, emulsionantes, plastificantes, colorantes, antioxidantes, conservantes microbianos, potenciadores de la penetración.

25 En realizaciones especialmente beneficiosas, los ingredientes enmascarantes del sabor bloquean completamente cualquier sabor desagradable residual asociado con los ingredientes activos. Ingredientes enmascarantes del sabor ejemplares incluyen uno o más de un edulcorante o edulcorantes, agentes aromatizantes, un agente o agentes con sensación refrescante y un bloqueador o bloqueadores de receptores del sabor. En realizaciones especialmente convenientes, múltiples componentes están contenidos dentro de la composición o combinación enmascarante del sabor secundaria.

30 Edulcorantes ejemplares incluyen cualquier edulcorante monografiado, incluyendo dextrosa, lactosa, fructosa, manitol, sacarosa, trehalosa, sucralosa, xilitol, manitol, aspartamo, sacarina, sorbitol, sacarina sódica, ciclamato sódico, acesulfamo, miel, isomalt, maltodextrina, dextrina, dextratos y sus mezclas. Los edulcorantes se pueden incluir en la capa de liberación controlada en cualquier cantidad eficaz, tal como de aproximadamente 0 a 3% en peso, tal como de aproximadamente 0,5 a 1,5% en peso, basado en el peso de la capa de liberación controlada.

35 Agentes aromatizantes ejemplares incluyen cualquier agente aromatizante que se indique que sea aceptable dentro de the U.S. Pharmacopeia/National Formulary, incluyendo diversos aceites esenciales o extractos de mentol, gaulteria, hierbabuena, menta dulce, menta verde, vainillina, cereza, caramelo, chocolate, canela, clavo, limón, naranja, frambuesa, rosa, especia, violeta, hierbas, fruta, fresa, uva, piña, vainilla, hierbabuena, melocotón, kiwi, papaya, mango, coco, "tutti frutti", manzana, café, ciruela, sandía, frutos secos, té verde, pomelo, plátano, mantequilla, camomila, sabor enmascarante, y sus mezclas. En realizaciones especialmente beneficiosas, la capa de liberación controlada incorpora uno o más agentes aromatizantes seleccionados de lima, "tutti frutti", cereza, gaulteria, menta verde, hierbabuena y naranja. Agentes aromatizantes de calidad farmacéutica adecuados se pueden adquirir de cualquiera de un número de proveedores. Además de su uso como aromatizantes, varios de los agentes aromatizantes precedentes pueden servir además como agentes de enfriamiento.

50 Los agentes aromatizantes se pueden incluir dentro de la capa de liberación controlada en cualquier cantidad eficaz, tal como de aproximadamente 1,0 a 5,0% en peso, tal como de aproximadamente 2,0 a 3,0% en peso, basado en el peso de la capa de liberación controlada.

55 Un aroma enmascarante también se puede incorporar dentro de la capa de liberación controlada, particularmente en combinación con agentes aromatizantes adicionales. Los sabores enmascarantes están disponibles comercialmente de un número de proveedores, incluyendo Firmenich de Ginebra, Suiza. El aromatizante enmascarante se puede incluir en cualquier cantidad eficaz, tal como de aproximadamente 0 a aproximadamente 2,5% en peso, basado en el peso de la capa de liberación controlada.

60 También se pueden incluir uno o más agentes con sensación refrescante dentro de la capa de liberación controlada para disminuir o conjuntamente eliminar cualquier sensación ardiente, particularmente cualquier sensación ardiente residual, asociada con los ingredientes activos. Agentes con sensación refrescante ejemplares incluyen aceites esenciales o extractos de mentol, gaulteria, hierbabuena, menta dulce, menta verde y sus mezclas. El agente con sensación refrescante puede estar incluido en cualquier cantidad eficaz, tal como de aproximadamente 0 a aproximadamente 5,0% en peso, tal como de aproximadamente 1,0 a 3,0% en peso, basado en el peso de la capa de liberación controlada.

65

Uno o más bloqueadores de receptores del sabor también se pueden incluir ventajosamente dentro de la capa de liberación controlada. Bloqueadores de receptores del sabor ejemplares incluyen cualquier bloqueador de receptor del sabor monografiado. En realizaciones convenientes, las tiras de película oral incluyen PEG-40-aceite de ricino hidrogenado como bloqueador de receptor del sabor. PEG-40-aceite de ricino hidrogenado está disponible comercialmente como CREMOPHOR® de BASF SE de Ludwigshafen, Alemania.

Los bloqueadores de receptores del sabor pueden estar incluidos dentro de la capa de liberación controlada en cualquier cantidad eficaz, tal como de aproximadamente 0,0 a aproximadamente 6,5% en peso, y particularmente de aproximadamente 0,30 a 4,50% en peso, basado en el peso de la capa de liberación controlada.

Adicionalmente, la capa de liberación controlada puede incluir beneficiosamente al menos un emulsionante. Cualquier emulsionante monografiado hidrosoluble bien conocido es adecuado para el uso en las tiras de película oral. Ejemplos de agentes emulsionantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, derivados de aceite de ricino, alcohol cetílico y palmítico, etanol, aceites vegetales hidrogenados, poli(alcohol vinílico), simeticona, éster de sorbitano, monoestearato de glicerilo, éteres alquílicos de polioxietileno, estearatos de polioxietileno, poloxámero, ésteres de ácido graso de polietilensorbitano y sus mezclas.

El emulsionante puede estar incluido dentro de la capa de liberación controlada en cualquier cantidad eficaz, tal como en cantidades que varían de aproximadamente 0 a 2,25% en peso, particularmente de 0,50 a 1,50% en peso, basado en el peso de la capa de liberación controlada.

Componentes auxiliares adicionales adecuados para la incorporación dentro de las dosificaciones de película oral, particularmente la capa de liberación controlada incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes excipientes farmacéuticamente aceptables: bioadhesivos para unión mucosa (también denominados mucoadhesivos), agentes colorantes, agentes estabilizantes, antioxidantes, cargas, potenciadores de la penetración, plastificantes y conservantes microbianos. Estos componentes auxiliares se incluyen dentro de las tiras de película oral en cantidades consideradas convencionales por un experto en la técnica para el componente dado.

El mucoadhesivo o los mucoadhesivos se adhieren a las membranas mucosas orales, tales como las superficies de la mejilla, el paladar o la lengua, como se sabe en la técnica. Mucoadhesivos ejemplares incluyen silicona y poli(ácidos acrílicos) comestibles, particularmente polímeros de ácido acrílico reticulados con éteres polialquénílicos o divinilglicol tales como la familia de polímeros, copolímeros e interpolímero CARBOPOL®, disponibles comercialmente de Lubrizol Corporation de Wickliffe, OH.

Los ejemplos de colorantes adecuados incluyen pigmentos comestibles aprobados, tintes, colores alimentarios naturales y colorantes sintéticos tales como agentes colorantes FD&C y sus mezclas.

Los ejemplos de estabilizantes y/o antioxidantes adecuados incluyen agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminotetraacético ("EDTA"), ácido etilenglicoltetraacético ("EGTA"), bisulfito sódico, metabisulfito sódico, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo y sus mezclas.

Cargas ejemplares incluyen cualquier carga inerte hidrosoluble. Cargas inertes hidrosolubles adecuados para la incorporación en las dosificaciones de película oral incluyen manitol, xilitol, glucosa, fructosa, sacarosa, sucralosa, lactosa, trehalosa, maltodextrina, dextrano, dextrina, almidones modificados, dextrosa, sorbitol, dextratos y sus mezclas.

La dosificación de película, particularmente la capa de liberación controlada, también puede contener potenciadores de la penetración naturales o sintéticos. Como es bien conocido en la técnica, un "potenciador de la penetración" es un compuesto natural o sintético que facilita la absorción de un agente activo a través de una superficie mucosa, tal como la superficie de los intestinos. Potenciadores de la penetración ejemplares incluyen tensioactivos aniónicos, tales como laurilsulfato sódico y laurato sódico; tensioactivos catiónicos, tales como cloruro de cetilpiridinio; tensioactivos iniónicos, tales como poloxámero, Brij, Span, Myrj y Tween; sales biliares; glicodesoxicolato sódico; glicocolato sódico, taurodesoxicolato sódico, taurocolato sódico, Azone®; ácidos grasos, tales como ácido oleico y caprílico; ciclodextrinas, tales como α -, β -, γ -ciclodextrina, β -ciclodextrinas metiladas; queladores, tales como EDTA, citrato sódico y poliacrilatos; polímeros, tales como quitosano, trimetilquitosano y aminoácidos catiónicos, tales como poli-L-arginina y L-lisina. Brij es el nombre comercial de una familia de polioxietileno iniónico disponible comercialmente de un número de proveedores. Span es el nombre comercial de una familia de tensioactivos de sorbitano, tales como trioleato de sorbitano (Span 85) y triestearato de sorbitano (Span 65) y similares, disponible comercialmente de un número de proveedores. Myrj es un nombre comercial de una familia de ácido graso polietoxilado disponible comercialmente de un número de proveedores, tales como poli(monoestearato de etileno) (Myrj 49) y similares. Tween es el nombre comercial de una familia de tensioactivos de polioxietilensorbitano o polisorbato, tales como trioleato de polioxietilensorbitano (Tween 85) y polisorbato 80 (Tween 80), disponible comercialmente de un número de proveedores. Azone es un nombre comercial para 1-dodecilhexahidro-2H-azepin-2-ona.

Plastificantes adecuados para la incorporación en la dosificación de película, particularmente la capa de liberación controlada, incluyen cualquier plastificante monografiado. Plastificantes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, alquilenglicoles, polialquilenglicoles, glicerol, triacetina, monoglicérido desacetilado, polietilenglicoles, salato de dietilo, citrato de trietilo y sus mezclas.

5 La dosificación de película, particularmente la capa de liberación controlada, también puede contener conservantes microbianos, tales como hidroxianisol butilado, hidroxiltolueno butilado, parabenos, derivados de parabenos, ácido sórbico y derivados, ácido benzoico y derivados, ácido propiónico y derivados, ácido acético y derivados y sus mezclas.

10 Las dosificaciones de película oral pueden estar en la forma de una película bien de una sola capa o bien de múltiples capas. Para realizaciones de múltiples capas, cada una de las capas o las capas individuales pueden contener excipientes bien idénticos o bien diferentes en cantidades bien iguales o bien diferentes. Se pueden formular diversas capas de película para exhibir diferentes tiempos de disolución o contener diversas cargas de ingredientes activos, por ejemplo. En realizaciones particularmente ventajosas, las películas incluyen una capa de liberación controlada no mucoadhesiva en combinación con una capa formada a partir de polímero mucoadhesivo.

15 Las dosificaciones de película oral se preparan en grosores convencionales con películas farmacéuticas orales basadas en obleas o películas delgadas, tales como grosores que varían de 50 a 120 micras, particularmente aproximadamente de 60 a 115 micras.

20 Las dosificaciones de película oral pueden tener cualquier conformación conocida en la técnica para tiras o dosificaciones de películas orales farmacéuticas. Por ejemplo, las dosificaciones de película oral pueden tener una conformación geométrica redonda, ovalada, cuadrada, rectangular u otra irregular. Las dosificaciones de película oral pueden tener además cualesquiera dimensiones conocidas en la técnica como adecuadas para tiras de película oral, obleas orales o dosificaciones de película oral.

25 Disolventes adecuados, adecuados para el uso en la formación de las cuentas de liberación entérica, la capa de liberación controlada y/o la dosificación de película oral, incluyen uno o más de agua purificada, acetona, etanol u otro alcohol farmacológicamente aceptable que tenga una longitud de 4 carbonos o menos. Los disolventes farmacológicamente aceptables se pueden usar en cualquier combinación y cualquier relación de disolventes, a menos que se indique lo contrario.

30 Por ejemplo, disolventes particulares se usan inicialmente para formar las cuentas de liberación entérica, especialmente disolventes menos polares (también denominados en la presente disolventes apolares) se usan en cantidades eficaces para suspender el polímero de liberación entérica y los ingredientes activos. Un disolvente adicional que tiene una polaridad mayor (también denominado en la presente disolvente polar), tal como agua, se usa a continuación en una cantidad eficaz para nuclear inicialmente y endurecer posteriormente las cuentas de liberación entérica resultantes dentro de la solución de polímero. Para facilitar el análisis, según se usa en la presente, los términos disolvente "polar" y disolvente "apolar" se usan meramente en términos relativos que indican la polaridad de un disolvente dado en comparación con el agua (como el disolvente más polar). Aunque sin querer limitarse por una teoría, los Solicitantes establecen generalmente como hipótesis que los disolventes que tienen un valor del parámetro de solubilidad de Hansen comparativamente inferior para enlaces polares, es decir δP , de menos de aproximadamente 13 se deben considerar disolventes apolares, y los disolventes que tienen un valor del parámetro de solubilidad de Hansen más elevado para enlaces polares, tal como un δP de más de aproximadamente 13, se deben considerar disolventes apolares. Disolventes ejemplares que tienen un δP de menos de 13 incluyen acetona ($\delta P = 10,4$); etanol ($\delta P = 8,8$); n-propanol ($\delta P = 6,8$); isopropanol ($\delta P = 6,1$); n-butanol ($\delta P = 5,7$) y metanol ($\delta P = 12,3$). Disolventes ejemplares que tienen un δP de más de 13 incluyen agua ($\delta P = 16,0 \delta P$).

35 Los disolventes también se usan en cantidades eficaces para disolver y/o suspender la totalidad de los ingredientes dentro de la capa de liberación controlada en una masa líquida antes de la formación de la dosificación de película oral, particularmente la colada, el revestimiento o la extrusión de la dosificación de película oral. La masa líquida resultante tiene una viscosidad moderadamente elevada, como es convencional para combinaciones pelculígenas usadas para formar tiras de película oral comestibles o dosificaciones de película delgada de oblea. El disolvente puede estar presente en cantidades de hasta 95% dentro de la masa líquida, tales como una cantidad que varía de aproximadamente 60 a 90%, basado en el peso de la composición de colada/revestimiento/extrusión. A continuación, el disolvente se retira después de colar, revestir o extruir la película húmeda en una etapa de secado posterior durante la producción de la dosificación de película oral.

40 La presente invención proporciona métodos para preparar las dosificaciones de película oral comestibles.

45 Los métodos de la invención incluyen generalmente formar cuentas de liberación entérica que contienen los ingredientes activos e incorporan los mismos en una solución de pH ajustado que contiene el polímero de matriz de liberación controlada (y excipientes opcionales) y colar/revestir/extruir la masa resultante en una dosificación de película oral.

50

Las cuentas de liberación entérica se forman generalmente al disolver una cantidad eficaz de agonista opioideo y/o su sal farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de antagonista opioideo y/o su sal farmacéuticamente aceptable en un disolvente apolar (es decir no acuoso), un disolvente seleccionado de etanol o acetona, para formar una solución de ingrediente activo. El al menos un polímero de liberación entérica se mezcla a continuación en la solución de ingrediente activo mientras se mezcla para disolver el polímero de liberación entérica y formar una solución de cuentas de liberación entérica. En realizaciones ventajosas, la solución de cuentas de liberación entérica incluye de aproximadamente 1,0 a 30,0% en peso de agonista opioideo y/o su sal farmacéuticamente aceptable; de aproximadamente 1,0 a 20,0% en peso de antagonista opioideo y/o su sal farmacéuticamente aceptable; de aproximadamente 1 a 60,0% en peso de polímero de liberación entérica y de aproximadamente 30 a 80% de disolvente apolar, todo basado en el peso de la solución de cuentas de liberación entérica.

Las cuentas de liberación entérica se recogen de la solución de cuentas de liberación entérica en un procedimiento en dos etapas: nucleación y endurecimiento. En primer lugar, se forman cuentas de liberación entérica relativamente blandas dentro de la solución de cuentas de liberación entérica al enfriar la solución de cuentas de liberación entérica hasta por debajo de temperatura ambiente y añadir lentamente un concentrado de nucleación polar a la solución de cuentas de liberación entérica mientras se está mezclando suavemente (es decir la etapa de nucleación). Al formar las cuentas de liberación entérica blandas prerrecogidas, se añade a continuación disolvente polar adicional a la solución de cuentas de liberación entérica prerrecogidas mientras permanece bajo enfriamiento y mezcladura suave para endurecer las cuentas de liberación entérica (es decir la etapa de endurecimiento). Las cuentas de liberación entérica endurecidas se recogen posteriormente de la suspensión resultante a través de filtración o similares.

Al formar las cuentas de liberación entérica, la solución de cuentas de liberación entérica y/o el concentrado de nucleación y/o el disolvente polar secundario se enfría por debajo de temperatura ambiente (es decir aproximadamente 23°C), tal como hasta una temperatura que varía de 0 a 20°C, preferiblemente alrededor bien de 15 a 20°C (nucleación a temperatura suave) o bien de 0 a 4°C (nucleación a baja temperatura). A continuación, la solución de cuentas de liberación entérica se somete a una mezcladura no turbulenta relativamente suave, tal como una mezcladura a una velocidad de menos de 6.000 rpm, particularmente una velocidad de mezcladura de aproximadamente 500 rpm a 2000 rpm. La temperatura reducida y la mezcladura no turbulenta precedentes (es decir mezcladura a velocidades que no son suficientemente elevadas para inducir la homogeneización) se mantienen ventajosamente a lo largo de ambas etapas del procedimiento de recogida de cuentas, es decir durante la adición del concentrado de nucleación y el disolvente polar adicional. La temperatura y las velocidades de agitación se pueden mantener constantes a lo largo de todo el procedimiento de recogida de cuentas, es decir a lo largo de las etapas tanto de nucleación como de endurecimiento. Alternativamente, se pueden usar diferentes temperaturas y/o velocidades de agitación dentro de las etapas de nucleación y endurecimiento.

El concentrado de nucleación polar se forma generalmente al mezclar un estabilizante de cuentas en un disolvente polar, preferiblemente agua. El estabilizante de cuentas está presente típicamente dentro de dicho concentrado de nucleación en cantidades que varían de aproximadamente 0,5 a 10% en peso, tales como de aproximadamente 0,75 a 10% en peso, basado en el peso del concentrado de nucleación. Según se apunta anteriormente, a continuación el concentrado de nucleación se mezcla lentamente en la solución de cuentas de liberación entérica enfriada suavemente agitada gota a gota hasta que se forman cuentas de liberación entérica gelatinosas relativamente blandas dentro de la solución de cuentas de liberación entérica prerrecogidas. Un caudal ejemplar para la adición del concentrado de nucleación varía generalmente de aproximadamente 1 a 2 gotas/segundo, conteniendo típicamente cada gota de aproximadamente 25 a 35 microlitros de concentrado. Aunque se prefieren caudales de gotas superiores, si las cuentas de liberación entérica blandas empiezan a aglomerarse, es decir las cuentas empiezan a fusionarse entre sí, el caudal de concentrado de nucleación se reduce hasta que se detiene esta aglomeración.

El concentrado de nucleación se añade típicamente en un exceso moderado en comparación con la solución de cuentas de liberación entérica. Así, el concentrado de nucleación está típicamente presente en una relación en peso de al menos 1 : 1, tal como una relación en peso de 1:1 a 2:1, particularmente una relación en peso (peso de concentrado de nucleación : peso de la solución de cuentas de liberación entérica) de aproximadamente 1,3 : 1 dentro de la solución de cuentas de liberación entérica prerrecogidas. A ese respecto, se añade suficiente concentrado de nucleación a la solución de cuentas de liberación entérica para dar como resultado cantidades de estabilizador de cuentas que varían típicamente de aproximadamente 1 a 10% en peso, tal como de 3 a 7% en peso, particularmente aproximadamente 4% en peso, basado en el peso de las cuentas de liberación entérica secadas resultantes, según se apunta anteriormente.

Al terminar la adición del estabilizador de cuentas (es decir la terminación de la adición del concentrado de nucleación) se añade a continuación gota a gota disolvente polar secundario adicional, tal como agua, típicamente a una velocidad de aproximadamente 5 g por minuto, a la solución de cuentas de liberación entérica prerrecogidas para endurecer las cuentas, mientras la solución de cuentas de liberación entérica prerrecogidas permanece bajo enfriamiento y mezcladura suave. Se añade gota a gota suficiente disolvente polar bajo agitación suave para endurecer las cuentas de liberación entérica blandas adecuadamente para resistir la separación posterior de la solución, p. ej. a través de filtración o similares. El disolvente polar se añade típicamente en un exceso al menos moderado en comparación con la solución de cuentas de liberación entérica prerrecogidas que contiene el

concentrado de nucleación polar, tal como en una relación en peso de aproximadamente 1 : 1,25 a 1 : 4, particularmente aproximadamente 1 : 1,50 a 1 : 2,0 (peso de solución de cuentas de liberación entérica prerrecogidas que contiene el concentrado de nucleación polar : peso de disolvente polar adicional). Asimismo, la velocidad de adición del disolvente polar es suave, con un caudal ejemplar para la adición de disolvente polar secundario que varía generalmente de aproximadamente 1 a 10 gramos/minuto.

Al endurecer las cuentas de liberación entérica blandas, la solución de cuentas de liberación entérica se mantiene a una temperatura reducida, tal como una temperatura por debajo de temperatura ambiente (es decir aproximadamente 23°C), particularmente una temperatura que varía de 0 a 20°C, preferiblemente alrededor bien de 15 a 20°C (nucleación a temperatura suave) o bien de 0 a 4°C (nucleación a baja temperatura). De forma similar, la solución de cuentas de liberación entérica se somete a mezclado suave no turbulento, durante la adición del disolvente secundario, tal como una mezclado a una velocidad de menos de 6000 rpm, particularmente de aproximadamente 200 rpm a 2000 rpm, preferiblemente de aproximadamente 250 rpm a 1000 rpm. Según se apunta anteriormente, la temperatura y la velocidad de mezclado durante la adición del disolvente secundario pueden ser iguales o diferentes de la velocidad de mezclado usada durante la formación de las cuentas de liberación entérica blandas.

Las cuentas de liberación entérica endurecidas resultantes suspendidas dentro del disolvente se separan del disolvente a través de filtración o similares y se secan.

Alternativamente, cuentas de liberación entérica adecuadas para el uso en las dosificaciones de película se pueden formar mediante cualquier otro medio conocido en la técnica, tal como secado por pulverización y similares.

Aunque sin querer limitarse por una teoría, los Solicitantes establecen como hipótesis que el polímero de liberación entérica apolar y los ingredientes activos dentro de la solución de cuentas de liberación entérica sufren inversión de fase mientras se añade lentamente el concentrado de nucleación polar, dando como resultado la formación de una estructura de cuentas blandas.

Velocidades de agitación óptimas, es decir la velocidad de agitación mínima posible para asegurar una mezclado adecuada; temperaturas de prerrecogida y recogida más frías; y velocidades de adición de concentrado de nucleación y/o disolvente polar más lentas promueven todos individualmente la estabilidad de las cuentas de liberación entérica durante las etapas tanto de prerrecogida como de recogida. Según esto, una o más de las variables precedentes se pueden ajustar según esto al comienzo de la aglomeración durante las etapas bien de prerrecogida o bien de recogida.

La composición de liberación controlada se forma generalmente al cargar agua en un recipiente bajo mezclado y ajustar el pH del agua hasta aproximadamente 2 a 3 unidades por debajo del pKa del agonista opioideo y el antagonista opioideo al mezclar un ajustador de pH en la solución acuosa. A continuación, se añaden cuentas de liberación entérica al agua con pH ajustado y se agitan hasta que se dispersan. Posteriormente, se pueden añadir edulcorante y plastificantes opcionales bajo agitación continuada. A continuación, se pueden añadir a la solución acuosa componentes auxiliares opcionales adicionales, incluyendo un aroma, agentes refrescantes y tensioactivos, con agitación continuada hasta que la solución sea uniforme. A continuación, el polímero o los polímeros de liberación entérica se pueden añadir lentamente a la solución uniforme bajo mezclado continua hasta que se obtiene una masa de revestimiento homogénea, es decir la composición de liberación controlada.

Antes de la formación de la película, la masa de revestimiento homogénea viscosa se puede someter a ultrasonidos, aspirar y/o someter a vacío para retirar aire atrapado dentro de la composición peliculígena. Alternativamente, se pueden añadir uno o más agentes antiespumantes, p. ej. aceites insolubles, dimetilpolisiloxanos y otras siliconas, desespumantes basados en alcohol, desespumantes basados en estearato o desespumantes basados en glicol. Posteriormente, la composición peliculígena opcionalmente desaireada se forma como una película delgada que tiene un grosor en húmedo definida usando procedimientos muy conocidos en la técnica, tales como colada, revestimiento o extrusión. Más particularmente, la composición peliculígena se puede colar, revestir o extruir sobre un sustrato de colada adecuado, p. ej. papel revestido, película de polietileno o similares, formando de ese modo una película húmeda que tiene un grosor en húmedo definido. A continuación, esta película húmeda se puede secar, tal como con un horno de calentamiento de flujo laminar uniforme u otros secadores adecuados, usando un equipo de procesamiento convencional y condiciones muy conocidas por los expertos en la técnica, tales como una temperatura de secado que varía de 30 a 60°C durante un tiempo de secado de 5 a 30 minutos. A continuación, la película secada se puede retirar del sustrato de revestimiento y posteriormente cortarse en diversas conformaciones geométricas y tamaños usando un método de corte adecuado, tal como, troquelado, taladrado, cuchilla o una máquina cortadora giratoria.

También se proporcionan en la presente métodos para administrar las dosificaciones de película oral. Los métodos de administración comprenden generalmente bien aportar la dosificación de película oral a un paciente para el tragado o bien aplicar la dosificación de película oral a la cavidad oral de un paciente o individuo y permitir que se disuelva o desintegre, ventajosamente sin agua adicional o líquidos orales distintos a la saliva, para ser absorbida posteriormente en el tracto intestinal de un paciente o individuo. Ventajosamente, las tiras de película oral tienen un

tiempo de disolución de menos de 15 minutos, tal como un tiempo de disolución de menos de 5 minutos, y lo más preferiblemente un tiempo de disolución de menos de 1 minuto, basado en una tira de película oral de 10 cm² sumergida en fluidos fisiológicos o una simulación artificial de estos fluidos.

5 Los métodos de administración descritos se refieren al uso de las dosificaciones de película oral para administrar una dosis clínicamente eficaz de buprenorfina y naloxona a un individuo para su absorción posterior en el tracto intestinal para aliviar síntomas asociados con dolor agudo, dolor crónico o que sufren adicción. Los Solicitantes presentan respetuosamente que la unión ventajosa de los ingredientes activos al polímero de liberación entérica, particularmente a través de ajuste del pH, permite la liberación del ingrediente activo, p. ej. buprenorfina y naloxona, dentro del tracto intestinal para proporcionar una eficacia prolongada. Los Solicitantes presentan respetuosamente además que en realizaciones ventajosas una dosificación de película oral individual proporciona un efecto bioequivalente a una sola dosificación de SUBOXONE® en forma de comprimido.

15 Las tiras de película oral con sabor enmascarado se pueden usar para tratar síntomas asociados con cualquiera de un número de estados patológicos o afecciones, incluyendo dolor agudo o crónico debido a artritis crónica, osteoartritis, tendinitis aguda, bursitis, cefaleas, migrañas, dolores neuropáticos crónicos, herpes, síntomas premenstruales, lesiones deportivas, dolor por enfermedad maligna, o síndromes de abuso de sustancias, particularmente adicción a opiáceos.

20 Las tiras de película oral se pueden aportar a un individuo o paciente para que se autoadministren según sea necesario por el paciente para aliviar síntomas asociados con uno o más de estados patológicos o afecciones precedentes. Alternativamente, la tira de película oral puede ser aplicada, particularmente por un profesional médico, a la cavidad oral de un paciente, especialmente por medio de un mucoadhesivo o mucoadhesivos para adherirse a las membranas mucosas, tales como las superficies de la mejilla, el paladar o la lengua, para realizaciones que no incluyen mucoadhesivo o mucoadhesivos dentro de la dosificación de película oral.

25 Las tiras de película oral generalmente tienen efecto después de aproximadamente 30 a 45 minutos, durando el efecto hasta 6 horas. Por consiguiente, las tiras de película oral son muy robustas, con comienzo rápido, baja cantidad de dosificación en comparación con comprimidos convencionales, se transportan fácilmente y se administran fácilmente con vida útil prolongada, y proporcionan además un alivio más prolongado en comparación con dosificaciones de película oral convencionales.

30 Aunque las cuentas de liberación entérica que contienen opiáceos se han descrito en la presente con respecto a obleas o películas delgadas orales que se desintegran, las cuentas de liberación entérica que contienen opiáceos se pueden incorporar en una amplia variedad de formas de dosificación sólidas farmacológicamente aceptables. Por ejemplo, las cuentas de liberación entérica que contienen opiáceos se pueden incorporar en un comprimido de desintegración oral que se desintegra rápidamente en la cavidad oral y libera el ingrediente activo que se ha de tragar.

35 A ese respecto, la tecnología de cuentas de liberación entérica descrita en la presente se puede aplicar a cualesquiera formas de dosificación conocidas, incluyendo películas, comprimidos, líquidos orales, cremas, etc. Particularmente, cualquier forma de dosificación se puede formar al formar una mezcla de cuentas de liberación entérica que contienen ingredientes activos, polímero o polímeros de liberación controlada, un ajustador del pH y aditivos opcionales en las mismas relaciones descritas en la presente. Las mezclas resultantes pueden estar en forma bien sólida o bien líquida, con la condición de que la forma líquida se pueda liofilizar para eliminar los disolventes si la forma de dosificación está destinada a comprimirse en forma de comprimidos.

40 Los solicitantes apuntan además que las dosificaciones de película oral son útiles para aportar diversos ingredientes farmacéuticos activos contenidos en una cuenta de liberación entérica. Las dosificaciones de película oral se pueden administrar sin agua ni líquidos comestibles para permitir una adhesión y un cumplimiento fáciles del paciente, especialmente para los pacientes jóvenes y ciertos pacientes generales y geriátricos que tienen dificultad para tragar.

EJEMPLOS DE TRABAJO

55 El ejemplo no limitativo que sigue se proporciona solamente para ilustrar realizaciones particularmente ventajosas y métodos asociados convenientes para formar las mismas.

60 Las tiras de película oral se forman a temperaturas ambiente, es decir una temperatura de aproximadamente 23°C, y presión atmosférica, a menos que se indique lo contrario o sea obvio de otro modo a partir del contexto.

Ejemplo Comparativo 1:

Se produjo una solución de cuentas que contenía ketoprofeno a partir de una composición descrita en la Tabla I:

Tabla I:

Ingrediente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	15,07
Polimetacrilato	5,01
Etanol	40,01
Total	60,09

5 Se cargaron aproximadamente 40 g de etanol en un recipiente como disolvente. Se añadieron al disolvente aproximadamente 15 g de ketoprofeno y aproximadamente 5 g de EUDRAGIT® L 100 como polimetacrilato y se mezclaron hasta que se disolvían para formar una fase polimérica.

10 A continuación, se formaron cuentas y se recogieron de la fase polimérica precedente usando los ingredientes de la Tabla II:

Tabla II:

Ingrediente	Cantidad (g)
CaCl ₂	0,5
Tensioactivo	0,13
HPMC	0,81
Agua Purificada	350,02
Total	351,46

15 Se disolvieron aproximadamente 0,5 g de CaCl₂ como agente desagregante, aproximadamente 0,13 g de polisorbato 80 como tensioactivo y aproximadamente 0,8 g de polímero de HPMC, METOLOSE® 60HS50, en aproximadamente 350 g de agua purificada y se enfriaron hasta 4°C para formar una fase acuosa. Bajo homogeneización a 6.500 rpm, la fase acuosa se añadió muy lentamente a la fase polimérica. La mezcla se filtró para obtener las cuentas. Se encontró que las cuentas resultantes eran muy blandas y agregadas.

Ejemplo Comparativo 2:

20 Se produjo una solución de cuentas que contenía ketoprofeno a partir de una composición descrita en la Tabla III:

Tabla III:

Ingrediente	Cantidad (g)
Polimetacrilato	5,06
Ketoprofeno	15,06
Etanol	40,47
Total	70

25 Se cargaron aproximadamente 40 g de etanol a un recipiente como disolvente. A continuación, se añadieron al disolvente aproximadamente 15 g de ketoprofeno y aproximadamente 5 g de EUDRAGIT® L 100 como polimetacrilato y se agitaron a través de un agitador elevado hasta que se disolvían para formar una fase orgánica

30 A continuación, se formaron cuentas y se recogieron de la fase polimérica precedente usando los ingredientes de la Tabla IV:

Tabla IV:

Ingrediente	Cantidad (g)
Polímero de HPMC	0,5
Agua Purificada de la Etapa 1	50,02
Agua Purificada de la Etapa 2 (Secundaria)	170
Total	220,52

5 Se añadieron aproximadamente 0,5 g de polímero de HPMC, METOLOSE®, al agua purificada de la Etapa 1 y se mezclaron hasta que se disolvían para formar una fase acuosa. La fase acuosa se enfrió hasta entre 15 y 20°C y se añadió a la fase orgánica gota a gota con un cuentagotas, lentamente y cuidadosamente, mientras la fase orgánica se agitaba a 1000 rpm. Se formaban cuentas al añadir la fase acuosa, pero eran blandas. La agitación se continuó durante 10 minutos. Aproximadamente la mitad de la solución de cuentas blandas se retiró y se dejó sedimentar. Esta porción de la solución de cuentas blandas finalmente coalescía. La mitad restante de la solución de cuentas blandas se mantuvo bajo agitación mientras el agua secundaria, asimismo enfriada hasta de 15 a 20°C, se añadía gota a gota, endureciendo las cuentas de ketoprofeno/polimetacrilato y formando una suspensión de las mismas. Las cuentas endurecidas se retiraron de la suspensión a través de filtración usando un embudo de Buchner y filtro Whatman nº 4. Se obtuvieron cuentas duras esféricas, a continuación las cuentas se transfirieron a una placa Petri y se secaron a vacío. Las cuentas resultantes eran esféricas y uniformes.

15 Las cuentas se sometieron a una prueba de disolución. En un tampón de pH 4,5, las cuentas liberaban de 15 a 18% del fármaco, mientras que en un tampón de pH 7,4, las cuentas liberaban de 98 a 100% del fármaco dentro de los primeros 5 minutos de prueba, confirmando de ese modo la naturaleza de liberación entérica de las cuentas.

Ejemplo Comparativo 3:

20 Se repitió generalmente el Ejemplo Comparativo 2 basándose en los materiales descritos en las Tablas V y VI y las condiciones de procedimiento que siguen:

Tabla V:

Ingrediente	Cantidad (g)
Polimetacrilato (EUDRAGIT® L100-55)	5,05
Ketoprofeno	15,03
Acetona	40,06
Total	60,14

25 Se cargaron aproximadamente 40 g de acetona a un recipiente como disolvente. Se mezclaron aproximadamente 15 g de ketoprofeno en la acetona y la solución se mezcló para disolverse a 450 rpm. A continuación, se añadieron aproximadamente 5 g de EUDRAGIT® L 100-55 como polimetacrilato a la composición de disolvente/ketoprofeno y se mezclaron a 450 rpm para disolverse, formando de ese modo una fase orgánica.

30 A continuación, se formaron cuentas y se recogieron de la fase polimérica precedente usando los ingredientes de la Tabla VI:

Tabla VI:

Ingrediente	Cantidad (g)
Polímero de HPMC	0,56
Agua Purificada de la Etapa 1	50,25
Agua Purificada de la Etapa 2 (Secundaria)	340
Total	390,25

35 Se añadieron aproximadamente 0,56 g de polímero de HPMC, METOLOSE®, al agua purificada de la Etapa 1 y se mezclaron hasta que se disolvían para formar una fase acuosa. La fase acuosa se enfrió hasta de 15 a 20°C y a continuación se añadió a la fase orgánica gota a gota con un cuentagotas, lentamente y cuidadosamente, mientras

la fase orgánica se agitaba. Se formaban cuentas al añadir la fase acuosa, pero eran blandas. La agitación se continuó mientras el agua secundaria, asimismo enfriada hasta de 15 a 20°C, se añadía gota a gota, endureciendo las cuentas de ketoprofeno/polimetacrilato y formando una suspensión de las mismas. Las cuentas endurecidas se transfirieron a una placa Petri y se secaron a vacío. Generalmente, las cuentas resultantes eran de conformación esférica o amorfa redondeada y mucho menos uniformes que las cuentas obtenidas en el Ejemplo Comparativo 2.

Ejemplo 1:

Se convirtió sal de buprenorfina en base libre de buprenorfina al disolver aproximadamente 1,62 gramos de hidrocloreuro de buprenorfina a través de la adición gradual de aproximadamente 165 g de agua (una adición de agua en aproximadamente 12 etapas) para formar una solución de buprenorfina. Se disolvieron aproximadamente 0,13 g de NaOH en 10 g de agua, y a continuación se añadieron gota a gota a la solución de buprenorfina para formar un precipitado. La solución de buprenorfina se centrifugó a 4.000 rpm durante aproximadamente 30 minutos y se recogió la base libre de buprenorfina precipitada resultante (aproximadamente 1,5 g).

A continuación, se produjo una solución de cuentas de liberación entérica que contenía base libre de buprenorfina a partir de la composición descrita en la Tabla VII:

Tabla VII:

Ingrediente	Cantidad (g)
Base libre de buprenorfina	1,5
Polimetacrilato 1	1,5
Acetona	60
Total	62

Se añadieron inicialmente aproximadamente 1,5 g de base libre de buprenorfina (suspendida en aproximadamente 7,4 gramos de agua) y 0,5 g de polimetacrilato 1 (como emulsión de EUDRAGIT® L-100 que contenía 0,506 g de polímero en 1,0 g de agua) a 4 gramos de acetona bajo mezcladura en un vaso de precipitados. A continuación, se añadieron aproximadamente 15 g de acetona a la mezcla dentro del vaso de precipitados bajo agitación continua, seguido por una adición suplementaria de aproximadamente 44 gramos de acetona, hasta que se disolvían el polimetacrilato y la buprenorfina, formando de ese modo una solución de cuentas de liberación entérica.

A continuación, las cuentas de liberación entérica se formaron y se recogieron de la solución de cuentas de liberación entérica precedente usando los ingredientes de la Tabla VIII:

Tabla VIII:

Ingrediente	Cantidad (g)
Polímero de HPMC	1
Agua Purificada de la Etapa 1	100
Agua Purificada de la Etapa 2 (Secundaria)	200
Total	301

Se añadió aproximadamente 1 g de polímero de HPMC, METOLOSE® 60HS50, al agua purificada de la Etapa 1 y se mezcló hasta que se disolvía para formar un concentrado de polímero de nucleación. A continuación, el concentrado de polímero de nucleación se enfrió hasta de 15 a 20°C y a continuación se añadió gota a gota a aproximadamente 35 microlitros por segundo a la solución de cuentas de liberación entérica descrita en la Tabla VII mientras se agitaba a una velocidad de aproximadamente 350 rpm, dando como resultado la formación de cuentas blandas. A continuación, el agua purificada de la Etapa 2 (secundaria), asimismo enfriada hasta de 15 a 20°C, se añadió gota a gota a una velocidad de 50 g/10 minutos a una solución de cuentas de liberación entérica que contenía el concentrado de polímero de nucleación (es decir, la solución que contenía las cuentas de liberación entérica blandas), mientras se agitaba la solución a una velocidad de aproximadamente 500 rpm para endurecer las cuentas de liberación entérica. A continuación, la velocidad de agitación se reducía hasta 250 rpm y las cuentas de liberación entérica endurecidas se recogieron posteriormente y se examinaron bajo un microscopio. Generalmente, las cuentas de liberación entérica recogidas eran de conformación poligonal y tenían una anchura de aproximadamente 30 micras a 100 micras.

Ejemplo 2:

Se podría producir además una solución de cuentas de liberación entérica que contuviera buprenorfina y naloxona a partir de las composiciones ejemplares ventajosas descritas en la Tabla IX:

5 **Tabla IX:**

Ingrediente	Cantidad (g)
Buprenorfina u otros agonistas	1 - 12
Naloxona u otros agonistas	0,25 - 3
Polimetacrilato 1	0,5 - 1,5
Polimetacrilato 2	0,5 - 1,5
Etanol o Acetona	50 - 100
Total	52,25 - 118

10 Se pueden cargar aproximadamente de 50 a 100 g de etanol o acetona a un recipiente como disolvente. A continuación, se añadirán aproximadamente de 1 a 12 g de buprenorfina y aproximadamente de 0,25 a 3 g de naloxona al disolvente y se mezclarán hasta que se disuelvan. A continuación, se añadirán a la mezcla de disolventes que contiene los ingredientes activos aproximadamente de 0,5 a 1,5 g de EUDRAGIT® E como polimetacrilato 1, un polímero pelculígeno que se disolverá dentro del estómago, y aproximadamente de 0,5 a 1,5 g de EUDRAGIT® L o S como polimetacrilato 2, un polímero pelculígeno que se disolverá en los intestinos, y se mezclarán hasta que se disuelva, formando de ese modo una solución de cuentas de liberación entérica,

15 A continuación, se podían formar cuentas de liberación entérica y recogerse de la solución de cuentas de liberación entérica precedente usando los ingredientes de la Tabla X:

20 **Tabla X:**

Ingrediente	Cantidad (g)
Polímero de HPMC	0,9
Agua Purificada de la Etapa 1	90
Agua Purificada de la Etapa 2 (Secundaria)	300
Total	390,9

25 Se pueden añadir aproximadamente 0,9 g de polímero de HPMC, METOLOSE® 60HS50, al agua purificada de la Etapa 1 y mezclarse hasta que se disuelvan para formar un concentrado de polímero de nucleación. A continuación, el concentrado de polímero de nucleación se enfría, tal como hasta una temperatura que varía de aproximadamente 15 a 20°C. A continuación, el concentrado de polímero de nucleación se añadirá gota a gota a la solución de cuentas de liberación entérica descrita en la Tabla IX mientras se está manteniendo a una temperatura de aproximadamente 15 a 20°C mientras se agita a una velocidad de aproximadamente 200 a 1000 rpm. A continuación, el agua purificada de la Etapa 2 (secundaria), asimismo enfriada hasta aproximadamente de 15 a 20 °C, se puede añadir gota a gota a la solución de cuentas de liberación entérica que contiene el concentrado de polímero de nucleación, mientras la solución se está manteniendo a una temperatura de aproximadamente 15 a 20°C mientras se agita a una velocidad de aproximadamente 100 a 1000 rpm.

30 Las cuentas de liberación entérica suspendidas resultantes se pueden recoger de la solución mediante filtración, por ejemplo usando un embudo de Bruckner o similares.

35 Se podría formar a continuación una masa de revestimiento de la dosificación de película que incorporara las cuentas de liberación entérica a partir de los ingredientes de la Tabla XI:

Tabla XI:

Ingrediente	Cantidad (g)
Cuentas de liberación entérica	30,0
Polímeros de Matriz de Liberación Controlada	50,0
Agente Aromatizante	4,0
Tensioactivos	3,0
Ajustador del pH	5,0
Agente Refrescante	2,0
Edulcorantes	1,0
Plastificante	5,0
Total	100

5 Se pueden cargar aproximadamente 100 g de agua purificada a un recipiente y mezclarse. A continuación, el pH de la solución se ajustará hasta 3 unidades por debajo del pKa de la buprenorfina y la naloxona usando uno o más de ácido cítrico, citrato sódico, ácido tartárico, tartrato sódico, ácido acético, acetato sódico o similares. Las cuentas de liberación entérica se añadirán y agitarán hasta que estén bien mezcladas. Posteriormente, se añadirán los edulcorantes y los plastificantes y la agitación se continuará. El agente aromatizante, los agentes refrescantes y los tensioactivos se premezclarán y se añadirán a la formulación, con agitación continuada hasta uniformidad. A 10 continuación, el polímero de matriz de liberación controlada se añadirá lentamente mientras se mezcla hasta que se obtenga una masa de revestimiento homogénea. A continuación, la masa de revestimiento se formará como una película de una sola capa usando un revestidor manual con un hueco de revestimiento adecuado y una temperatura de secado de 30 a 60°C durante de 5 a 15 minutos. A continuación, la película de una sola capa se cortará hasta un tamaño adecuado, basándose en las dosis de buprenorfina y naloxona necesarias para una aplicación dada.

15 A modo de resumen, la presente invención trata generalmente de:

(1) Un método para elaborar una dosificación de película oral que comprende al menos una capa formada por una composición de liberación controlada que imparte liberación intestinal de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista opioideo y/o su sal farmacéuticamente aceptable y una cantidad clínicamente eficaz de antagonista opioideo y/o su sal farmacéuticamente aceptable;

comprendiendo dicha composición de liberación controlada al menos un polímero de matriz de liberación controlada y cuentas de liberación entérica dispersadas dentro de dicho polímero de matriz, en donde

dichas cuentas de liberación entérica se forman a partir de un al menos un polímero de liberación entérica que tiene dicho agonista opioideo y dicho antagonista opioideo y/o sus sales respectivas encapsulados en el mismo;

25 comprendiendo además dicha composición de liberación controlada un ajustador del pH en una cantidad eficaz para ajustar la composición hasta un pH de aproximadamente 2,0 a 3,0 unidades de pH por debajo del pKa del agonista opioideo, el antagonista y sus sales respectivas, y

comprendiendo además opcionalmente dicha composición de liberación controlada uno o más aditivos seleccionados de agentes enmascarantes del sabor, emulsionantes, plastificantes, colorantes, antioxidantes, conservantes microbianos y potenciadores de la penetración, comprendiendo además opcionalmente dichas cuentas de liberación entérica un estabilizador de cuentas

comprendiendo dicho método

(a) formar cuentas de liberación con liberación entérica al

35 (i) disolver una cantidad eficaz de agonista opioideo y/o su sal farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de antagonista opioideo y/o su sal farmacéuticamente aceptable en un disolvente no acuoso seleccionado de etanol o acetona para formar una solución de ingrediente activo;

(ii) mezclar al menos un polímero de liberación entérica en la solución de ingrediente activo y mezclar para disolver dicho polímero de liberación entérica para formar una solución de cuentas de liberación entérica

ES 2 745 210 T3

- (iii) mezclar un estabilizador de cuentas en un disolvente polar para formar un concentrado de nucleación;
- (iv) mezclar el concentrado de nucleación gota a gota en la solución de cuentas de liberación entérica para formar cuentas de liberación entérica prerrecogidas;
- 5 (v) endurecer las cuentas de liberación entérica prerrecogidas al mezclar disolvente polar secundario en la solución de cuentas de liberación entérica que contiene el concentrado de nucleación; y
- (vi) recoger las cuentas de liberación entérica endurecidas de la solución de cuentas de liberación entérica a través de filtración;
- (b) formar la composición de liberación controlada al
- 10 (i) ajustar el pH de una solución acuosa hasta 3 unidades por debajo del pKa del agonista opioideo y el antagonista opioideo;
- (ii) añadir las cuentas de liberación entérica recogidas;
- (iii) añadir constituyentes de procesamiento y/o enmascaramiento del aroma opcionales;
- (iv) añadir al menos un polímero de matriz de liberación controlada para formar la composición de revestimiento de liberación controlada;
- 15 (c) formar la dosificación de película oral al
- (i) revestir al menos una capa de la composición de revestimiento de liberación controlada
- (ii) secar el revestimiento de liberación controlada revestido para formar una capa de liberación controlada;
- (iii) cortar la capa de liberación controlada secada en una conformación geométrica que contiene una cantidad eficaz de agonista opioideo y/o su sal y una cantidad eficaz de antagonista opioideo y/o su sal.
- 20 (2) Un método para elaborar una dosificación de película oral como en (1), comprendiendo además dicho método formar una premezcla que comprende dichos constituyentes de procesamiento y/o enmascaramiento del aroma opcionales.
- (3) Un método para elaborar una dosificación de película oral como en (1), en el que dicho disolvente polar y disolvente polar secundario es agua.

REIVINDICACIONES

1. Un método para elaborar una dosificación de película oral

5 que comprende al menos una capa formada por una composición de liberación controlada que imparte liberación intestinal de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista opioideo y/o su sal farmacéuticamente aceptable y una cantidad clínicamente eficaz de antagonista opioideo y/o su sal farmacéuticamente aceptable;

10 comprendiendo dicha composición de liberación controlada al menos un polímero de matriz de liberación controlada y cuentas de liberación entérica dispersadas dentro de dicho polímero de matriz, en donde

10 dichas cuentas de liberación entérica están formadas por un al menos un polímero de liberación entérica que tiene dicho agonista opioideo y dicho antagonista opioideo y/o sus sales respectivas encapsulados en el mismo;

15 comprendiendo además dicha composición de liberación controlada un ajustador del pH en una cantidad eficaz para ajustar la composición hasta un pH de aproximadamente 2,0 a 3,0 unidades de pH por debajo del pKa del agonista opioideo, el antagonista y sus sales respectivas, y

comprendiendo además opcionalmente dicha composición de liberación controlada uno o más aditivos seleccionados de agentes enmascarantes del sabor, emulsionantes, plastificantes, colorantes, antioxidantes, conservantes microbianos y potenciadores de la penetración, comprendiendo además opcionalmente dichas cuentas de liberación entérica un estabilizador de cuentas

20 comprendiendo dicho método

(a) formar cuentas de liberación con liberación entérica al

(i) disolver una cantidad eficaz de agonista opioideo y/o su sal farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de antagonista opioideo y/o su sal farmacéuticamente aceptable en un disolvente no acuoso seleccionado de etanol o acetona para formar una solución de ingrediente activo;

25 (ii) mezclar al menos un polímero de liberación entérica en la solución de ingrediente activo y mezclar para disolver dicho polímero de liberación entérica para formar una solución de cuentas de liberación entérica

(iii) mezclar un estabilizador de cuentas en un disolvente polar para formar un concentrado de nucleación;

(iv) mezclar el concentrado de nucleación gota a gota en la solución de cuentas de liberación entérica para formar cuentas de liberación entérica prerrecogidas;

30 (v) endurecer las cuentas de liberación entérica prerrecogidas al mezclar disolvente polar secundario en la solución de cuentas de liberación entérica que contiene el concentrado de nucleación; y

(vi) recoger las cuentas de liberación entérica endurecidas de la solución de cuentas de liberación entérica a través de filtración;

(b) formar la composición de liberación controlada al

35 (i) ajustar el pH de una solución acuosa hasta 3 unidades por debajo del pKa del agonista opioideo y el antagonista opioideo;

(ii) añadir las cuentas de liberación entérica recogidas;

(iii) añadir constituyentes de procesamiento y/o enmascaramiento del aroma opcionales;

40 (iv) añadir al menos un polímero de matriz de liberación controlada para formar la composición de revestimiento de liberación controlada;

(c) formar la dosificación de película oral al

(i) revestir al menos una capa de la composición de revestimiento de liberación controlada

(ii) secar el revestimiento de liberación controlada revestido para formar una capa de liberación controlada;

(iii) cortar la capa de liberación controlada secada en una conformación geométrica que contiene una cantidad eficaz de agonista opioideo y/o su sal y una cantidad eficaz de antagonista opioideo y/o su sal.

5 2. El método para elaborar una dosificación de película oral según se describe en la reivindicación 1, comprendiendo además dicho método formar una premezcla que comprende dichos constituyentes de procesamiento y/o enmascaramiento del aroma opcionales.

3. El método para elaborar una dosificación de película oral según se describe en la reivindicación 1 y/o 2, en el que dicho disolvente polar y disolvente polar secundario es agua.

10

FIG. 1

