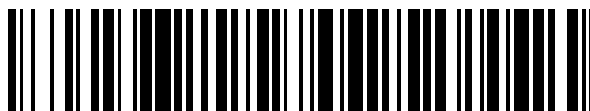


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 814**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/34 (2007.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/4355 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2010 E 16151046 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 3031445**

54 Título: **Composiciones de películas sublinguales y orales**

30 Prioridad:

07.08.2009 US 537571

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

30.04.2020

73 Titular/es:

**INDIVIOR UK LIMITED (100.0%)
The Chapleo Building, Henry Boot Way, Priory Park
Hull HU4 7DY, GB**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 757 814 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones de películas sublinguales y orales.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones de dosificación de películas. La invención se refiere más particularmente a formas autoapoyadas de dosificación de película que proporcionan una dosificación terapéuticamente eficaz, que coincide esencialmente con la de las tabletas comercializadas actualmente que contienen el mismo activo. Dichas composiciones son particularmente útiles para tratar la dependencia de narcóticos tras proporcionar suficiente adhesión bucal de la forma de dosificación.

Antecedentes de la tecnología relacionada

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

La administración conjunta de agentes terapéuticos tiene muchas aplicaciones. Entre tales áreas de tratamiento se incluye el tratamiento de individuos que sufren de dependencia de narcóticos. Dichos individuos tienden a sufrir de dependencia física grave del narcótico, lo que produce efectos de abstinencia potencialmente peligrosos cuando el narcótico no se administra al individuo. Con el fin de ayudar a las personas adictas a los narcóticos, se conoce que proporciona un nivel reducido de un fármaco, lo que proporciona un efecto de satisfacer el impulso del cuerpo por el narcótico, pero no proporciona el "estado de trance" que proporciona el uso indebido del narcótico. El fármaco que se proporciona puede ser un agonista o un agonista parcial, el cual proporciona una sensación reducida y puede ayudar a disminuir la dependencia de la droga. Sin embargo, a pesar de que estos fármacos solo proporcionan un nivel bajo de efecto eufórico, los individuos pueden abusar de ellos por vía parenteral. En tales casos, es conveniente proporcionar una combinación del fármaco con un segundo fármaco, lo que puede disminuir la probabilidad de desvío y abuso del primer fármaco. Por ejemplo, se conoce que proporciona una dosis de un antagonista en combinación con el agonista o agonista parcial. El narcótico antagonista se une a un receptor en el cerebro para bloquear al receptor, lo que reduce el efecto del agonista.

35 Una de estas combinaciones de medicamentos se ha comercializado con el nombre comercial Suboxone® como una tableta ingerible oralmente. Sin embargo, tales combinaciones en forma de tabletas tienen potencial para el abuso. En algunos casos, el paciente al que se le proporcionó el fármaco puede almacenar la tableta en su boca sin tragarla, después extraer el agonista de la tableta e inyectar el fármaco en el cuerpo de un individuo. Aunque ciertos antagonistas (como los antagonistas altamente solubles en agua) pueden usarse para ayudar a reducir la capacidad de separar el agonista, todavía existe potencial para el abuso. Se desea proporcionar una dosificación que no se pueda extraer fácilmente de la boca una vez que se ha administrado. EP 1 897 543 A1 se refiere a formas de dosificación farmacéuticas orales que comprenden buprenorfina con la forma de dosificación que libera buprenorfina instantáneamente tras la aplicación oral, preferentemente sublingual, de la forma de dosificación.

45 Actualmente existe la necesidad de una forma de dosificación de película soluble oralmente que proporcione los niveles de absorción deseados del agonista y el antagonista, mientras que proporcione un efecto adhesivo en la boca, lo que hace difícil que se extraiga una vez que se coloque en la boca, por lo que se dificulta el abuso del agonista.

Resumen de la invención

50 En la presente descripción se describe una composición de dosificación de película que incluye: una matriz portadora polimérica; una cantidad terapéuticamente eficaz de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; una cantidad terapéuticamente eficaz de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y un tampón en una cantidad que proporciona un pH de la composición de un valor suficiente para optimizar la absorción de la buprenorfina.

60 En la presente descripción se describe una composición de dosificación de película que incluye: una matriz portadora polimérica; una cantidad terapéuticamente eficaz de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; una cantidad terapéuticamente eficaz de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; y un tampón en una cantidad suficiente para inhibir la absorción de la naloxona cuando se administra oralmente.

65 De acuerdo con la invención, se proporciona una composición de dosificación de película que incluye: una matriz portadora polimérica; una cantidad terapéuticamente eficaz de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; una cantidad terapéuticamente eficaz de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; y un sistema de tamponamiento; donde el sistema de tamponamiento incluye una capacidad de tampón suficiente para mantener la ionización de la naloxona durante el tiempo en el cual la composición esté en la cavidad oral de un drogadicto; y en donde

la composición de dosificación de la película comprende la matriz portadora polimérica en una cantidad de al menos 25 % en peso; buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en una cantidad de alrededor de 2 mg a alrededor de 16 mg; y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde la naloxona está presente en una cantidad de alrededor de 25 % de la cantidad de buprenorfina; y la proporción de peso de tampón a buprenorfina sea de alrededor de 2:1 a alrededor de 1:5.

En la presente descripción se describe un método para tratar la dependencia narcótica de un drogadicto, que incluye los pasos de: proporcionar una composición que incluye: una matriz portadora polimérica; una cantidad terapéuticamente eficaz de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; una cantidad terapéuticamente eficaz de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; y un tampón en una cantidad que proporciona un pH de la composición de un valor suficiente para optimizar la absorción de la buprenorfina; y administrar la composición a la cavidad oral de un drogadicto.

En la presente descripción se describe un proceso para formar una composición de dosificación de película que incluye los pasos de: fundir una composición de formación de película, la composición de formación de película incluye: una matriz portadora polimérica; una cantidad terapéuticamente eficaz de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; una cantidad terapéuticamente eficaz de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; y un tampón en una cantidad que proporciona un pH de la composición de un valor suficiente para optimizar la absorción de la buprenorfina y secar la composición formadora de la película para formar una composición autoapoyada de dosificación de película.

En la presente descripción se describe una composición de dosificación de película que incluye una cantidad terapéuticamente suficiente de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y una cantidad terapéuticamente suficiente de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, la composición de dosificación de película tiene un perfil de liberación bioequivalente en comparación con una tableta Suboxone® que contiene alrededor de 2 veces la cantidad de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En la presente descripción se describe una formulación de película de disolución oral que incluye buprenorfina y naloxona, donde la formulación proporciona un perfil plasmático in vivo que tiene una Cmax de entre alrededor de 0,624 ng/ml y alrededor de 5,638 ng/ml para buprenorfina y un perfil plasmático in vivo que tiene una Cmax de entre alrededor de 41,04 pg/ml a alrededor de 323,75 pg/ml para naloxona.

Descripción detallada de las modalidades preferidas

Definiciones

Como se usa en la presente descripción, el término Cmax se refiere a la concentración plasmática máxima media después de la administración de la composición a un sujeto humano. Como también se usa en la presente descripción, el término AUC se refiere al área media bajo la curva de concentración plasmática-tiempo después de la administración de las composiciones formadas en la presente descripción. Como se expondrá con más detalle más adelante, el término "optimizar la absorción" no se refiere a alcanzar la absorción máxima de la composición, sino que se refiere a alcanzar el nivel óptimo de absorción a un pH de alrededor de 2 a alrededor de 4. La absorción "óptima" puede ser, por ejemplo, un nivel que proporcione una absorción bioequivalente a la administración de la tableta Suboxone® disponible actualmente. Una Cmax "óptima" de buprenorfina es de alrededor de 0,67 a alrededor de 5,36 mg/ml a dosis de 2-16 mg de buprenorfina a un pH dado. Del mismo modo, un AUC "óptimo" de buprenorfina puede ser de alrededor de 7,43 a alrededor de 59,46 h·ng/ml a dosis de 2-16 mg de buprenorfina a un pH dado. Como se describirá con más detalle más adelante, se ha descubierto sorprendentemente que la absorción de un agonista particular, la buprenorfina, puede proporcionar una absorción óptima a un pH de alrededor de 2-4, así como de alrededor de 5,5-6,5. Por lo tanto, uno puede "optimizar" la absorción de buprenorfina tras proporcionar un pH de alrededor de 2-4 o alrededor de 5,5-6,5.

"Maximizar la absorción" se refiere a los valores máximos de absorción in vivo logrados a un pH de alrededor de 4 a alrededor de 9.

El término "pH local" se refiere al pH de la región de la matriz portadora que rodea inmediatamente al agente activo cuando la matriz se hidrata y/o disuelve, por ejemplo, en la boca del drogadicto.

Tras "inhibir" la absorción de un activo, se entiende que logra un estado de ionización del activo lo más completo posible, de tal manera que poco o nada del activo sea absorbible de manera medible. Por ejemplo, a un pH de 3-3,5, la Cmax de un activo como la naloxona para dosis de 0,5 mg a 4,0 mg varía de 32,5 a 260 pg/ml, y un AUC de naloxona para dosis de 0,5 mg a 4,0 mg varía desde 90,55 hasta 724,4 h·pg/ml. Se entiende que a un pH inferior a 3,0, se esperaría una ionización adicional y por lo tanto resultaría en menos absorción.

El término "bioequivalente" significa obtener de 80 % a 125 % de los valores de Cmax y AUC para un activo dado en un producto diferente. Por ejemplo, si se asume que los valores de Cmax y AUC de buprenorfina para una tableta Suboxone® disponible en el mercado (que contiene 2 mg de buprenorfina y 0,5 mg de naloxona) son 0,780 ng/ml y 6,789 h·ng/ml,

respectivamente, un producto bioequivalente tendría una C_{max} de buprenorfina en el rango de 0,624-0,975 ng/ml, y un valor de AUC de buprenorfina de 5,431-8,486 h*ng/ml.

5 Se entenderá que el término "película" incluye películas y láminas delgadas, en cualquier forma, que incluye rectangular, cuadrada u otra forma deseada. Las películas descritas en la presente descripción pueden tener cualquier grosor y tamaño deseados de manera que se pueda colocar en la cavidad oral del drogadicto. Por ejemplo, las películas pueden tener un grosor relativamente delgado desde alrededor de 0,1 hasta alrededor de 10 milésimas de pulgada, o pueden tener un grosor algo más grueso desde alrededor de 10 hasta alrededor de 30 milésimas de pulgada. Para algunas películas, el grosor puede ser incluso mayor, es decir, mayor que alrededor de 30 milésimas de pulgada. Las películas pueden ser de una sola capa o pueden ser de varias capas, incluidas las películas laminadas.

15 Las películas de disolución oral generalmente se dividen en tres clases principales: disolución rápida, disolución moderada y disolución lenta. Las películas de disolución rápida se disuelven en la boca en alrededor de 1 segundo a alrededor de 30 segundos generalmente. Las películas de disolución moderada se disuelven en la boca en alrededor de 1 a alrededor de 30 minutos generalmente, y las películas de disolución lenta se disuelven en la boca en más de 30 minutos generalmente. Las películas de disolución rápida pueden consistir en polímeros hidrofílicos de bajo peso molecular (es decir, polímeros que tienen un peso molecular entre alrededor de 1.000 a 9.000, o polímeros que tienen un peso molecular de hasta 200.000). Por el contrario, las películas de disolución lenta tienen generalmente polímeros de alto peso molecular (es decir, tienen un peso molecular de millones).

20 Las películas de disolución moderada tienden a encontrarse entre las películas de disolución rápida y lenta. Las películas de disolución moderada se disuelven bastante rápido, pero también tienen un buen nivel de mucoadhesión. Las películas de disolución moderada también son flexibles, se pueden humedecer rápidamente y típicamente no son irritantes para el drogadicto. Para la presente invención, se prefiere el uso de películas que se encuentren entre las categorías de disolución rápida y disolución moderada. Dichas películas de disolución moderada proporcionan una velocidad de disolución suficientemente rápida, más convenientemente entre alrededor de 1 minuto y alrededor de 20 minutos, mientras que proporcionan un nivel de mucoadhesión aceptable de modo que la película no se pueda extraer fácilmente una vez que se coloca en la cavidad oral del drogadicto.

25 Las películas que se describen en la presente descripción pueden incluir uno o más agonistas o agonistas parciales que se usan para el tratamiento de la adicción a las drogas. Como se usa en la presente descripción, el término "agonista" se refiere a una sustancia química que es capaz de proporcionar una respuesta o actividad fisiológica en el cuerpo del drogadicto. Las películas descritas en la presente descripción pueden incluir además uno o más antagonistas. Como se usa en la presente descripción, el término "antagonista" se refiere a cualquier sustancia química que actúa dentro del cuerpo del drogadicto para reducir la actividad fisiológica de otra sustancia química. De acuerdo con la invención, la naloxona (un antagonista) se usa para reducir y/o bloquear la actividad fisiológica de la buprenorfina (un agonista). Los activos pueden ser solubles en agua, o pueden ser insolubles en agua. Como se usa en la presente descripción, el término "soluble en agua" se refiere a sustancias que son al menos parcialmente solubles en un disolvente, que incluye pero no se limita a agua. El término "soluble en agua" no significa necesariamente que la sustancia sea 100 % soluble en el disolvente. El término "insoluble en agua" se refiere a sustancias que no son solubles en un disolvente, que incluye pero no se limita a agua. Los disolventes pueden incluir agua, o alternativamente pueden incluir otros disolventes polares por sí mismos o en combinación con agua.

30 Películas de la invención

35 En la presente descripción se describen métodos para tratar la dependencia de narcóticos en un individuo. Más convenientemente, tales métodos se relacionan con el tratamiento de la dependencia de opiáceos en un individuo, tras usar una formulación y liberación que dificulta el uso indebido del narcótico. Actualmente, el tratamiento de la dependencia de opiáceos se ve ayudado por la administración de Suboxone®, que es una tableta soluble oralmente. Esta tableta que proporciona una combinación de buprenorfina (un agonista opiáceo) y naloxona (un antagonista opiáceo). Por lo tanto, en la presente descripción se describe un método para tratar la dependencia de narcóticos tras proporcionar una dosificación de película soluble en forma oral, que proporciona un efecto bioequivalente a Suboxone®. La dosificación de la película proporciona preferentemente adhesión bucal mientras se encuentra en la boca del drogadicto, lo que hace difícil su extracción después de colocada.

45 La composición de dosificación de la película según la invención incluye una matriz portadora polimérica. Se puede usar cualquier matriz portadora polimérica deseada, siempre que sea soluble oralmente. Convenientemente, la dosis debe tener suficiente bioadhesión para que no se extraiga fácilmente y debe formar una estructura similar a un gel cuando se administre. Las películas consumibles oralmente son preferentemente de disolución moderada en la cavidad oral y son adecuadas particularmente para la administración de sustancias activas, aunque las composiciones de liberación rápida y sostenida también se encuentran entre las diversas modalidades que se contemplan.

60 Las películas utilizadas en los productos farmacéuticos pueden producirse mediante una combinación de al menos un polímero y un disolvente, e incluyen opcionalmente otros rellenos conocidos en la técnica. El disolvente puede ser agua, un disolvente orgánico polar que incluye, pero no se limita a, etanol, isopropanol, acetona, o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el disolvente puede ser un disolvente orgánico no polar, tal como cloruro de metileno. La

película puede prepararse mediante la utilización de un método de fundición o deposición seleccionado y un proceso de secado controlado. Por ejemplo, la película puede prepararse mediante procesos de secado controlados, que incluyen la aplicación de calor y/o energía de radiación a la matriz de la película húmeda para formar una estructura viscoelástica, que por consiguiente controle la uniformidad del contenido de la película. Dichos procesos se describen con más detalle en la Solicitud de los Estados Unidos Núm. 10/074,272 asignada comúnmente, presentada el 14 de febrero de 2002, y publicada como Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. 2003/0107149 A1. Alternativamente, las películas pueden extruirse como se describe en la Solicitud de los Estados Unidos Núm. 10/856,176 asignada comúnmente, presentada el 28 de mayo de 2004 y publicada como Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. 2005/0037055 A1.

El polímero que se incluye en las películas puede ser soluble en agua, hinchable en agua, insoluble en agua, o una combinación de uno o más polímeros solubles en agua, hinchables en agua o insolubles en agua. El polímero puede incluir celulosa o un derivado de celulosa. Los ejemplos específicos de polímeros útiles solubles en agua incluyen, pero no se limitan a, óxido de polietileno, pululano, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico, alginato de sodio, polietilenglicol, goma xantana, goma de tragacanto, goma guar, goma acacia, goma arábica, ácido poliacrílico, copolímero de metacrilato de metilo, copolímeros de carboxivinilo, almidón, gelatina y combinaciones de estos. Los ejemplos específicos de polímeros útiles insolubles en agua incluyen, pero no se limitan a, etil celulosa, hidroxipropil etil celulosa, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa y combinaciones de estos. Para dosis más altas, puede ser conveniente incorporar un polímero que proporcione un nivel alto de viscosidad en comparación con dosis más bajas.

Como se usa en la presente descripción, la frase "polímero soluble en agua" y sus variantes se refieren a un polímero que es al menos parcialmente soluble en agua, y convenientemente total o predominantemente soluble en agua, o absorbe agua. Los polímeros que absorben agua a menudo se refieren como polímeros hinchables en agua. Los materiales útiles con la presente invención pueden ser solubles en agua o hinchables en agua a temperatura ambiente y otras temperaturas, tales como temperaturas que exceden la temperatura ambiente. Además, los materiales pueden ser solubles en agua o hinchables en agua a presiones inferiores a la presión atmosférica. Convenientemente, los polímeros solubles en agua son solubles en agua o hinchables en agua con al menos un 20 por ciento de peso de absorción de agua. También son útiles los polímeros hinchables en agua que tienen un 25 por ciento o más en peso de absorción de agua. En algunas modalidades, las películas formadas a partir de tales polímeros solubles en agua pueden ser suficientemente solubles en agua como para disolverse al contacto con los fluidos corporales.

Otros polímeros útiles para la incorporación en las películas incluyen polímeros biodegradables, copolímeros, polímeros de bloque y combinaciones de estos. Se entiende que el término "biodegradable" pretende que incluya materiales que se degraden químicamente, a diferencia de los materiales que se rompen físicamente (es decir, materiales bioerosionables). Entre los polímeros útiles conocidos o las clases de polímeros que cumplen los criterios anteriores se encuentran: poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico) (PLA), polidioxanos, polioxalatos, poli(α -ésteres), polianhidridos, poliacetatos, policaprolactonas, poli(ortoésteres), poliaminoácidos, poliaminocarbonatos, poliuretanos, policarbonatos, poliamidas, poli(alquil cianoacrilatos), y mezclas y copolímeros de estos. Los polímeros útiles adicionales incluyen, estereopolímeros de ácido láctico L y D, copolímeros de ácido bis(p-carboxifenoxi) propano y ácido sebácico, copolímeros de ácido sebácico, copolímeros de caprolactona, copolímeros de poli(ácido láctico)/poli(ácido glicólico)/polietilenglicol, copolímeros de poliuretano y (poli(ácido láctico)), copolímeros de poliuretano y poli(ácido láctico), copolímeros de α -aminoácidos, copolímeros de α -aminoácidos y ácido caproico, copolímeros de α -bencil glutamato y polietilenglicol, copolímeros de succinato y poli(glicoles), polifosfaceno, polihidroxialcanoatos y mezclas de estos. Se contemplan sistemas binarios y ternarios.

Otros polímeros específicos útiles incluyen los comercializados bajo las marcas comerciales Medisorb y Bidel. Los materiales Medisorb se comercializan por la Compañía Dupont de Wilmington, Delaware y se identifican genéricamente como un "copolímero de lactida/glicólido" que contiene "ácido propanoico, 2-hidroxipolímero con hidroxipolímero con ácido hidroxiacético." Cuatro de tales polímeros incluyen 100 L de lactida/glicólido, que se cree que es lactida 100 % que tiene un punto de fusión dentro del intervalo de 338 °-347 °F (170 °-175 °C); 100 L de lactida/glicólido, que se cree que es glicólido 100 % que tiene un punto de fusión dentro del intervalo de 437 °-455 °F (225 °-235 °C); lactida/glicólido 85/15, que se cree que es 85 % de lactida y 15 % de glicólido con un punto de fusión dentro del rango de 338 °-347 °F (170 °-175 °C); y lactida/glicólido 50/50, que se cree que es un copolímero de 50 % de lactida y 50 % de glicólido con un punto de fusión dentro del intervalo de 338 °-347 °F (170 °-175 °C).

Los materiales Bidel representan una familia de varios polianhídridos que difieren químicamente.

Aunque puede usarse una variedad de polímeros diferentes, se desea seleccionar polímeros que proporcionen propiedades mucoadhesivas a la película, así como una velocidad de disolución y/o desintegración deseada. En particular, el período de tiempo durante el cual se desea que la película se mantenga en contacto con el tejido de la mucosa depende del tipo de activo contenido en la composición. Algunos activos pueden requerir solo unos pocos minutos para liberarse a través del tejido de la mucosa, mientras que otros activos pueden requerir hasta varias horas o incluso más. Por consiguiente, en algunas modalidades, uno o más polímeros solubles en agua, pueden usarse para formar la película, como se describió anteriormente. Sin embargo, en otras modalidades, puede ser conveniente usar combinaciones de polímeros solubles en agua y polímeros que sean hinchables en agua, insolubles en agua y/o biodegradables, como se

proporcionó anteriormente. La inclusión de uno o más polímeros que son hinchables en agua, insolubles en agua y/o biodegradables puede proporcionar películas con velocidades de disolución o desintegración más lentas que las películas formadas solo a partir de polímeros solubles en agua. Como tal, la película puede adherirse al tejido de la mucosa por períodos o tiempo más largos, como hasta varias horas, lo que puede ser conveniente para que se liberen ciertos componentes activos.

Convenientemente, la dosificación de la película individual tiene un tamaño pequeño, que está entre alrededor de 0,5-1 pulgada por alrededor de 0,5-1 pulgada. Más preferentemente, la dosificación de la película es de alrededor de 0,75 pulgadas x 0,5 pulgadas. La dosificación de la película debe tener a buena adhesión cuando se coloca en la cavidad bucal o en la región sublingual del drogadicto. Además, la dosificación de la película debe dispersarse y disolverse a una velocidad moderada, más convenientemente dispersarse en alrededor de 1 minuto y disolverse en alrededor de 3 minutos. En algunas modalidades, la dosificación de la película puede ser capaz de dispersarse y disolverse a una velocidad de entre alrededor de 1 y alrededor de 1,5 minutos.

Por ejemplo, en algunas modalidades, las películas pueden incluir óxido de polietileno solo o en combinación con un segundo componente polimérico. El segundo polímero puede ser otro polímero soluble en agua, un polímero hinchable en agua, un polímero insoluble en agua, un polímero biodegradable o cualquier combinación de estos. Los polímeros solubles en agua adecuados incluyen, sin limitación, cualquiera de los proporcionados anteriormente. En algunas modalidades, el polímero soluble en agua puede incluir polímeros celulósicos hidrofílicos, tales como hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilmetilcelulosa. De acuerdo con algunas modalidades, el óxido de polietileno puede variar desde alrededor de 20 % hasta 100 % en peso en el componente polimérico, más específicamente de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso, e incluso más específicamente de alrededor de 40 % a alrededor de 60 % en peso. En algunas modalidades, uno o más polímeros hinchables en agua, insolubles en agua y/o biodegradables también pueden incluirse en la película que se basa en óxido de polietileno. Se puede emplear cualquiera de los polímeros hinchables en agua, insolubles en agua o biodegradables proporcionados anteriormente. El segundo componente polimérico puede emplearse en cantidades de alrededor de 0 % a alrededor de 80 % en peso en el componente polimérico, más específicamente alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso, e incluso más específicamente alrededor de 40 % a alrededor de 60 % en peso.

El peso molecular del óxido de polietileno también puede variar. En algunas modalidades, puede desearse el óxido de polietileno de alto peso molecular, tal como alrededor de 4 millones, para aumentar la mucoadhesividad de la película. En algunas otras modalidades, el peso molecular puede variar desde alrededor de 100.000 hasta 900.000, más específicamente desde alrededor de 100.000 hasta 600.000, e incluso más específicamente desde alrededor de 100.000 hasta 300.000. En algunas modalidades, puede ser conveniente combinar óxido de polietileno de alto peso molecular (600.000 a 900.000) con óxido de polietileno de bajo peso molecular (100.000 a 300.000) en el componente polimérico.

También puede agregarse a las películas una variedad de componentes opcionales y rellenos. Estos pueden incluir, sin limitación: tensoactivos; plastificantes; polialcoholes; agentes antiespumantes, tales como compuestos que contienen silicio, que promueven una superficie de película más lisa al liberar oxígeno desde la película; geles termoestables como la pectina, la carragenina y la gelatina, que ayudan a mantener la dispersión de los componentes; compuestos de inclusión, tales como ciclodextrinas y moléculas enjauladas; agentes colorantes; y sabores. En algunas modalidades, se puede incluir más de un componente activo en la película.

Se pueden incluir aditivos en las películas. Los ejemplos de clases de aditivos incluyen excipientes, lubricantes, agentes de tamponamiento, estabilizadores, agentes de soplado, pigmentos, agentes colorantes, rellenos, agentes aumentadores, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, fragancias, modificadores de liberación, adyuvantes, plastificantes, aceleradores de flujo, agentes de liberación de moho, polioles, agentes de granulación, disolventes, aglutinantes, tampones, absorbentes, deslizantes, adhesivos, antiadherentes, acidulantes, suavizantes, resinas, emolientes, disolventes, tensoactivos, emulsionantes, elastómeros y mezclas de estos. Estos aditivos pueden agregarse con el(los) ingrediente(s) activos.

Los aditivos útiles incluyen, por ejemplo, gelatina, proteínas vegetales tales como proteína de girasol, proteínas de soja, proteínas de semilla de algodón, proteínas de maní, proteínas de semilla de uva, proteínas del suero, aislados de proteína del suero, proteínas de la sangre, proteínas del huevo, proteínas acriladas, polisacáridos solubles en agua tales como alginatos, carragenanos, goma guar, agar-agar, goma xantana, goma gellan, goma arábica y gomas relacionadas (goma ghatti, goma karaya, goma tragacanto), pectina, derivados de celulosa solubles en agua: alquilcelulosas hidroxialquilcelulosas e hidroxialquilalcelulosas, tales como como metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, ésteres de celulosa y ésteres de hidroxialquilcelulosa, como el ftalato de acetato de celulosa (CAP), hidroxipropilmetilmetilcelulosa (HPMC) carboxialquilcelulosas, carboxialquilalquilcelulosas, ésteres de carboxialquilcelulosa tales como carboximetilcelulosa y sus sales de metales alcalinos; polímeros sintéticos solubles en agua tales como ácidos poliacrílicos y ésteres de ácido poliacrílico, ácidos polimetacrílicos y ésteres de ácido polimetacrílico, poli(acetatos de vinilo), polivinilalcoholes, ftalatos de poli(acetato de vinilo) (PVAP), polivinilpirrolidona (PVP), PVY/copolímero de acetato de vinilo y ácidos policrotónicos; también son adecuados la gelatina ftalada, el succinato de gelatina, la gelatina reticulada, la goma laca, los derivados químicos del almidón solubles en agua, los acrilatos y metacrilatos modificados catiónicamente que poseen, por ejemplo,

un grupo amino terciario o cuaternario, como el grupo dietilaminoetilo, que puede cuaternizarse si se desea; y otros polímeros similares.

5 Tales extendedores pueden añadirse opcionalmente en cualquier cantidad que se desee convenientemente dentro del intervalo de hasta alrededor de 80 %, convenientemente alrededor de 3 % a 50 % y más convenientemente dentro del intervalo de 3 % a 20 % basado en el peso de todos los componentes de la película.

10 Los aditivos adicionales pueden ser agentes de flujo y matizantes, tales como los óxidos de magnesio aluminio, silicio, titanio, etc. convenientemente en un intervalo de concentración de alrededor de 0,02 % a alrededor de 3 % en peso y convenientemente de alrededor de 0,02 % a alrededor de 1 % basados en el peso de todos los componentes de la película.

15 Otros ejemplos de aditivos son plastificantes que incluyen óxidos de polialquileno, tales como polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polietilen-propilenglicoles, plastificantes orgánicos con bajo peso molecular, tales como glicerol, monoacetato, diacetato o triacetato de glicerol, triacetina, polisorbato, alcohol cetílico, propilén glicol, sorbitol, dietilsulfosuccinato de sodio, citrato de trietilo, citrato de tributilo y similares, añadidos en concentraciones que varían de alrededor de 0,5 % a alrededor de 30 %, y convenientemente que varían de alrededor de 0,5 % a alrededor de 20 % basados en el peso del polímero.

20 Pueden agregarse además compuestos para mejorar las propiedades de textura del material de almidón tales como grasas animales o vegetales, convenientemente en su forma hidrogenada, especialmente aquellas que son sólidas a temperatura ambiente. Convenientemente estas grasas tienen un punto de fusión de 50 °C o superior. Se prefieren los triglicéridos con C₁₂-, C₁₄-, C₁₆-, C₁₈-, C₂₀- y C₂₂- ácidos grasos. Estas grasas pueden añadirse solas sin añadir extendedores o plastificantes y pueden añadirse ventajosamente solas o junto con mono y/o diglicéridos o fosfátidos, especialmente lecitina. Los mono y diglicéridos se derivan convenientemente de los tipos de grasas descritos anteriormente, es decir con C₁₂-, C₁₄-, C₁₆-, C₁₈-, C₂₀- y C₂₂- ácidos grasos.

25 Las cantidades totales utilizadas de las grasas, mono, diglicéridos y/o lecitinas son de hasta alrededor de 5 % y preferentemente dentro del intervalo de alrededor de 0,5 % a alrededor de 2 % en peso de la composición de película total.

30 Puede ser útil además agregar dióxido de silicio, silicato de calcio, o dióxido de titanio en una concentración de alrededor de 0,02 % a alrededor de 1 % en peso de la composición total. Estos compuestos actúan como agentes de flujo y matizantes.

35 La lecitina es un agente activo de superficie para usarse en las películas descritas en la presente descripción. La lecitina puede incluirse en la materia prima en una cantidad desde alrededor de 0,25 % hasta alrededor de 2,00 % en peso. Otros agentes activos de superficie, es decir tensoactivos, incluyen, pero no se limitan a, alcohol cetílico, laurilsulfato de sodio, los Spans™ y Tweens™ que están disponibles comercialmente en ICI Americas, Inc. También son útiles los aceites etoxilados, incluidos aceites de ricino etoxilados, como Cremophor® EL, que está disponible comercialmente en BASF. Carbowax™ es otro modificador que es muy útil en la presente invención. Pueden usarse Tweens™ o combinaciones de agentes activos de superficie para lograr el equilibrio hidrofílico-lipofílico ("HLB") deseado. Sin embargo, la presente invención no requiere el uso de un agente tensoactivo y las películas o composiciones formadoras de película de la presente invención pueden esencialmente no tener un agente tensoactivo mientras que proporcionen las características de uniformidad convenientes de la presente invención.

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

45 Otros aditivos potenciales incluyen agentes que mejoran la solubilidad, tales como sustancias que forman compuestos de inclusión con componentes activos. Dichos agentes pueden ser útiles para mejorar las propiedades de activos muy insolubles y/o inestables. En general, estas sustancias son moléculas en forma de rosquilla con cavidades internas hidrofóbicas y externas hidrofílicas. Los activos insolubles y/o inestables pueden caber dentro de la cavidad hidrofóbica, lo que produce por consiguiente un complejo de inclusión, que es soluble en agua. En consecuencia, la formación del complejo de inclusión permite que los activos muy insolubles y/o inestables se disuelvan en agua. Un ejemplo particularmente conveniente de tales agentes son las ciclodextrinas, que son carbohidratos cíclicos derivados del almidón. Sin embargo, otras sustancias similares se consideran dentro del alcance de la presente invención.

50 Los agentes colorantes adecuados incluyen colorantes alimentarios, farmacéuticos y cosméticos (FD&C), colorantes farmacéuticos y cosméticos (D&C), o colorantes externos farmacéuticos y cosméticos (Ext. D&C). Estos colorantes son tintes, sus lagos correspondientes y ciertos colorantes naturales y derivados. Los lagos son tintes que se absorbieron en hidróxido de aluminio.

65 Otros ejemplos de agentes colorantes incluyen tintes azoicos conocidos, pigmentos orgánicos o inorgánicos, o agentes colorantes de origen natural. Se prefieren los pigmentos inorgánicos, tales como los óxidos o hierro o titanio, estos óxidos,

que se adicionan en concentraciones que varían desde alrededor de 0,001 hasta alrededor de 10 %, y preferentemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 3 %, basado en el peso de todos los componentes.

5 Los sabores pueden elegirse a partir de líquidos aromatizantes naturales y sintéticos. Una lista ilustrativa de tales agentes incluye aceites volátiles, aceites saborizantes sintéticos, saborizantes aromáticos, aceites, líquidos, oleoresinas o extractos derivados de plantas, hojas, flores, frutos, tallos y combinaciones de estos. Una lista representativa no limitante de ejemplos incluye aceites de menta, cacao y aceites cítricos como limón, naranja, uva, lima y pomelo y esencias de frutas que incluye manzana, pera, durazno, uva, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque u otros sabores de frutas.

10 Otros saborizantes útiles incluyen aldehídos y ésteres tales como benzaldehído (cereza, almendra), citral es decir, alfa-citral (limón, lima), neral, es decir, beta-citral (limón, lima), decanal (naranja, limón), aldehído C-8 (cítricos), aldehído C-9 (cítricos), aldehído C-12 (cítricos), aldehído de toloilo (cereza, almendra), 2,6-dimetiloctanol (fruto verde), 2-dodecenal (cítricos, mandarina) y combinaciones de estos y similares.

15 Los edulcorantes pueden elegirse de la siguiente lista no limitante: glucosa (jarabe de maíz), dextrosa, azúcar invertida, fructosa y combinaciones de estos; sacarina y sus diversas sales tales como la sal de sodio; edulcorantes dipéptidos tales como aspartamo; compuestos de dihidrocalcona, glicirricina; Stevia Rebaudiana (Esteviósido); derivados clorados de sacarosa tales como sucralosa; alcoholes de azúcar tales como sorbitol, manitol, xilitol y similares. También se contemplan los hidrolizados de almidón hidrogenado y el edulcorante sintético 3,6-dihidro-6-metil-1-1-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido, particularmente la sal de potasio (acesulfamo-K), y sus sales de sodio y calcio, y edulcorantes intensos naturales, como Lo Han Kuo. También pueden usarse otros edulcorantes.

20 También pueden usarse con las películas componentes antiespumantes y/o desespumantes. Estos componentes ayudan a extraer el aire, como el aire atrapado, de las composiciones formadoras de película. Dicho aire atrapado puede conducir a películas no uniformes. La simeticona es un agente antiespumante y/o desespumante particularmente útil. Sin embargo, la presente invención no se limita y pueden usarse otros agentes antiespumantes y/o desespumantes.

25 Como un asunto relacionado, la simeticona y los agentes relacionados pueden emplearse para fines de densificación. Más específicamente, dichos agentes pueden facilitar la extracción de huecos, aire, humedad y componentes similares no deseados, de manera que proporcione películas más densas, y por lo tanto más uniformes. Los agentes o componentes que realizan esta función pueden denominarse agentes de densificación o densificantes. Como se describió anteriormente, el aire atrapado o los componentes no deseados pueden conducir a películas no uniformes.

30 La simeticona se usa generalmente en el campo de la medicina como tratamiento para gases o cólicos en bebés. La simeticona es una mezcla de polímeros de siloxano lineal totalmente metilados que contienen unidades repetidas de polidimetilsiloxano que se estabiliza con unidades de bloqueo terminales de trimetilsiloxi y dióxido de silicio. Por lo general contiene 90,5-99 % de polimetilsiloxano y 4-7 % de dióxido de silicio. La mezcla es un fluido gris, translúcido y viscoso que es insoluble en agua.

35 La simeticona se extenderá por la superficie, cuando se disperse en agua, formando una película delgada de baja tensión superficial. De esta manera, la simeticona reduce la tensión superficial de las burbujas de aire ubicadas en la disolución, tales como burbujas de espuma, lo que provoca su colapso. La función de la simeticona imita la doble acción del aceite y el alcohol en el agua. Por ejemplo, en una disolución oleosa, cualquier burbuja de aire atrapada ascenderá a la superficie y se disipará más rápida y fácilmente, porque un líquido oleoso tiene una densidad más ligera en comparación con una solución de agua. Por otro lado, se conoce que una mezcla de alcohol/agua disminuye la densidad del agua y disminuye la tensión superficial del agua. Por lo tanto, cualquier burbuja de aire atrapada dentro de esta disolución de mezcla también se disipará fácilmente. La disolución de simeticona proporciona ambas ventajas. Disminuye la energía superficial de cualquier burbuja de aire que quede atrapada dentro de la disolución acuosa, y disminuye la tensión superficial de la disolución acuosa. Como resultado de esta funcionalidad única, la simeticona tiene una excelente propiedad antiespumante que puede utilizarse para procesos fisiológicos (antigas en el estómago), así como para procesos externos que requieren la extracción de burbujas de aire de un producto.

40 Para evitar la formación de burbujas de aire en las películas, la etapa de mezcla puede realizarse al vacío. Sin embargo, tan pronto como se complete la etapa de mezcla, y la disolución de la película vuelva a la condición ambiental normal, el aire se reintroducirá en la mezcla o se pondrá en contacto con la mezcla. En muchos casos, pequeñas burbujas de aire quedarán atrapadas nuevamente dentro de esta disolución viscosa polimérica. La incorporación de simeticona en la composición formadora de película reduce o elimina sustancialmente la formación de burbujas de aire.

45 La simeticona puede adicionarse a la mezcla formadora de película como un agente antiespumante en una cantidad de alrededor de 0,01 por ciento de peso a alrededor de 5,0 por ciento de peso, más convenientemente desde alrededor de 0.05 por ciento de peso a alrededor de 2,5 por ciento de peso, y más convenientemente desde alrededor de 0.1 por ciento de peso a alrededor de 1,0 por ciento de peso.

Cualesquiera otros componentes opcionales descritos en la Patente de los Estados Unidos Núm. 7.425.292 asignada comúnmente y Solicitud de los Estados Unidos Núm. 10/856.176, referidas anteriormente, pueden incluirse también en las películas que se describen en la presente descripción.

5 Puede ser conveniente controlar la liberación de naloxona, para retrasar o evitar completamente la liberación de naloxona desde la dosificación cuando se toma oralmente. Convenientemente, la forma de dosificación es una composición de película autoapoyada, que se coloca en la cavidad oral del drogadicto. En una forma de dosificación que se coloca en la
10 cavidad oral, se desea absorber la buprenorfina oralmente, para proporcionar una integración rápida de la buprenorfina en el cuerpo del drogadicto. Al mismo tiempo, puede desearse que se prevenga o se reduzca la absorción de naloxona oralmente, por consiguiente se permite que la naloxona se trague y se destruya en el estómago. La reducción de la absorción de naloxona puede lograrse por medios físicos, tales como encapsular la naloxona en un material que bloquea la absorción. Sin embargo, se desea reducir la absorción de naloxona por medios químicos, tales como controlar el pH local de la dosificación.

15 Se ha encontrado que tras controlar el pH local de la forma de dosificación, puede controlarse la liberación y/o absorción de los activos en el interior. Por ejemplo, en una dosificación que incluye una cantidad de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, el pH local puede controlarse a un nivel que maximice su liberación y/o absorción en la cavidad oral del drogadicto. En las dosificaciones que incorporan una cantidad de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la
20 misma, el pH local puede controlarse a un nivel que maximice la liberación y/o absorción de buprenorfina mientras minimiza simultáneamente la liberación y/o absorción de naloxona.

La forma de dosificación tiene preferentemente un pH controlado. De acuerdo con la invención, la forma de dosificación incluye buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y naloxona o una sal terapéuticamente
25 aceptable de la misma.

Como se discutió anteriormente, el pH local de la dosificación se controla preferentemente para proporcionar la liberación y/o absorción deseadas de buprenorfina y naloxona. Se conoce que la buprenorfina tiene un pKa de alrededor de 8,42, mientras que la naloxona tiene un pKa de alrededor de 7,94. Según la teoría de la partición del pH, uno esperaría que la saliva (que tiene un pH de alrededor de 6,5) maximice la absorción de ambos activos. Sin embargo, los Solicitantes han descubierto sorprendentemente que tras tamponar la dosificación a un nivel de pH particular, pueden lograrse los niveles óptimos de absorción de buprenorfina y naloxona. Convenientemente, el pH local de una composición que incluye buprenorfina y naloxona está entre alrededor de 2 y alrededor de 4, y más convenientemente es de 3 a 4. A este nivel de pH local, se logra la absorción óptima de buprenorfina y naloxona. Como se describirá con más detalle en los Ejemplos
30 más adelante, el control del pH local de las composiciones de película de la presente invención proporciona un sistema en el que la liberación y/o absorción que se desea de los componentes es bioequivalente a la de una tableta Suboxone® similar.

En una modalidad, la forma de dosificación es una película autoapoyada. En esta modalidad, la dosificación de la película incluye una matriz portadora polimérica, una cantidad terapéuticamente eficaz de buprenorfina, un agonista. El tampón es preferentemente capaz de proporcionar un pH local de la composición dentro de un intervalo que proporciona el nivel de absorción deseado de la buprenorfina. La dosificación resultante es una composición de película que permite una liberación rápida y eficaz de buprenorfina en la cavidad oral del drogadicto. Al mismo tiempo, la composición de la película tiene preferentemente un perfil de adhesión suficiente, de modo que la película no puede extraerse fácilmente de la
45 cavidad oral del drogadicto una vez que se ha colocado en la cavidad. La liberación completa de la buprenorfina tiene lugar preferentemente en menos de alrededor de treinta minutos, y permanece en la cavidad oral preferentemente durante al menos 1 minuto.

Como se explicó anteriormente, mientras que proporcionar un nivel farmacéuticamente aceptable de buprenorfina es útil para tratar a las personas con adicción a los narcóticos, puede ser conveniente que se proporcione la buprenorfina en combinación con naloxona (un antagonista) para reducir el efecto de la buprenorfina (el agonista) y por lo tanto, ayudar a reducir la dependencia del narcótico. Por lo tanto, puede ser conveniente combinar el agonista (o agonista parcial) opiáceo en la composición de la película con un antagonista opiáceo o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Los activos pueden dispersarse a través de la dosificación por separado o pueden combinarse unidos y dispersarse en la dosificación.
50 De acuerdo con la invención, el antagonista incluye naloxona. El antagonista puede ser opcionalmente soluble en agua, para dificultar la separación del antagonista y el agonista, lo que disminuye por consiguiente el potencial de abuso del agonista.

Según la invención la película tiene el pH controlado convenientemente mediante la inclusión de un tampón. En tales películas combinadas, se ha descubierto que el pH local de la composición de la película debe estar preferentemente en el intervalo de alrededor de 2 a alrededor de 4, y más preferentemente de alrededor de 3 a alrededor de 4 para proporcionar un producto bioequivalente como la Tableta Suboxone® disponible comercialmente. Más preferentemente, el pH local de la composición de película es alrededor de 3,5. A este nivel de pH local, se optimiza la absorción de la buprenorfina, mientras que se inhibe la absorción de la naloxona.
60

65

La película puede contener cualquier nivel deseado de polímero autoapoyado formador de película, de modo que se proporcione una composición de película autoapoyada. De acuerdo con la invención, la composición de la película contiene un polímero formador de película en una cantidad de al menos 25 % en peso de la composición. El polímero formador de la película puede estar presente alternativamente en una cantidad de al menos 50 % en peso de la composición. Como se explicó anteriormente, cualesquiera polímeros formadores de película que impartan la mucoadhesión y la velocidad de disolución de película deseadas pueden usarse según se desee.

La composición de la película según la invención incluye de alrededor de 2 mg a alrededor de 16 mg de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta por dosificación. Más convenientemente, la composición de la película incluye de alrededor de 4 mg a alrededor de 12 mg de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta por dosificación. De acuerdo con la invención, la composición de la película comprende naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en una cantidad de alrededor de 25 % de la cantidad de buprenorfina. La composición de la película puede incluir por lo tanto de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 5 mg de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta por dosificación. Más convenientemente, la composición de la película incluye de alrededor de 1 mg a alrededor de 3 mg de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta por dosificación. La composición de la película puede incluir la naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable en una proporción de alrededor de 6:1 - 2:1 de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta a la naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable. Más convenientemente, la composición de la película contiene alrededor de 4:1 de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta para la naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta por dosificación. Por ejemplo, en una modalidad, la dosificación incluye buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en una cantidad de alrededor de 12 mg, e incluye naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en una cantidad de alrededor de 3 mg.

Las composiciones de la película contienen además un tampón para controlar el pH local de la composición de la película. El tampón se proporciona preferentemente en una cantidad suficiente para controlar la liberación desde la película y/o la absorción de buprenorfina y naloxona en el cuerpo. La composición de la película incluye el tampón en una proporción de tampón a buprenorfina en una cantidad desde alrededor de 2:1 hasta alrededor de 1:5 (tampón: buprenorfina). El tampón puede proporcionarse alternativamente en una proporción 1:1 de tampón a buprenorfina. Como se indicó anteriormente, la composición de la película tiene preferentemente un pH local de alrededor de 2 a alrededor de 4, y más preferentemente tiene un pH local de alrededor de 3,5. Cualquier sistema tampón puede usarse como se desee. En algunas modalidades, el tampón puede incluir citrato de sodio, ácido cítrico y combinaciones de estos.

En esta modalidad, la composición de la película resultante incluye una matriz polimérica, buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, mientras que la composición de la película tiene un pH local que se controla al nivel deseado. El tampón está presente preferentemente en una cantidad que proporciona una absorción terapéuticamente adecuada de buprenorfina, mientras que simultáneamente limita la absorción de naloxona. Tras controlar el pH local se permite la liberación y/o absorción de los componentes que se desea y, por lo tanto, se proporciona una dosificación más útil y eficaz.

Según la invención la composición de dosificación de la película incluye una matriz portadora polimérica, una cantidad terapéuticamente eficaz de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, una cantidad terapéuticamente eficaz de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y un sistema de tamponamiento. El sistema de tamponamiento puede incluir un tampón además de un disolvente. El sistema de tamponamiento incluye convenientemente un nivel suficiente de tampón que proporciona un nivel de pH local de la composición de dosificación de película deseado.

Además del nivel de pH local deseado, el tampón tiene una capacidad de tampón suficiente para mantener la ionización de la naloxona durante el tiempo en que la composición está en la cavidad oral de un drogadicto. Tras mantener la ionización de la naloxona se limita la absorción de la naloxona y, por lo tanto, se proporciona el control deseado de la naloxona. Si bien la ionización de la naloxona es limitada, la ionización de la buprenorfina puede no ser tan limitada. Como tal, la forma de dosificación resultante proporciona la absorción de buprenorfina al drogadicto, mientras se reduce y/o previene suficientemente la absorción de naloxona. Tras mantener la naloxona ionizada y el pH local en el pH óptimo, la naloxona tiene una absorción limitada o nula, pero aún está presente en caso de abuso o toma del producto por una vía de administración diferente. Sin embargo, cuando se toma como se administra, la naloxona tiene poco o ningún efecto en el bloqueo de la buprenorfina.

La composición de dosificación de película que incluye buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede configurarse para proporcionar un perfil plasmático in vivo que tenga una concentración plasmática máxima media (C_{max}) en un intervalo deseado. Los Solicitantes han descubierto que tras controlar la C_{max} de la composición de la película se permite controlar la absorción de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en el drogadicto. La composición de la película resultante es más eficaz y adecuada para su liberación a un drogadicto.

Como se explicó, la composición de dosificación de la película proporciona un resultado bioequivalente a un producto Suboxone® disponible comercialmente. Como se explicará más en los Ejemplos más adelante, el Suboxone® disponible en el mercado proporciona diferentes niveles de absorción en dependencia de la cantidad de buprenorfina y naloxona administradas. La presente invención proporciona convenientemente un producto de película que proporciona una

5 liberación bioequivalente a la del producto Suboxone®. Al igual que con el producto Suboxone®, la buprenorfina puede estar presente en una cantidad desde alrededor de 2 mg hasta alrededor de 16 mg por dosificación, o, si se desea, de alrededor de 4 mg a alrededor de 12 mg por dosificación. Además, la naloxona está presente en alrededor del 25 % de la cantidad de buprenorfina. Por ejemplo, un producto de la película de la invención puede tener 2 mg de buprenorfina y 0,5 mg de naloxona, 4 mg de buprenorfina y 1 mg de naloxona, 8 mg de buprenorfina y 2 mg de naloxona, 12 mg de buprenorfina y 3 mg de naloxona, 16 mg de buprenorfina y 4 mg de naloxona, o cualesquiera cantidades similares.

10 Se ha descubierto además que, tras controlar el valor de área media bajo la curva (AUC) de la composición de la película, puede proporcionarse una forma de dosificación más eficaz. Como se describe con más detalle en los Ejemplos más adelante, la composición de la película de la invención proporciona preferentemente un valor de AUC para proporcionar un resultado bioequivalente al que proporciona la tableta Suboxone® disponible comercialmente. En una modalidad, la composición de la película puede incluir un valor medio de AUC_{inf} de alrededor de 6,8 h.ng/ml o mayor. Alternativamente, la composición de la película puede incluir un valor medio de AUC_{inf} desde alrededor de 6,8 h.ng/ml hasta alrededor de 66 h.ng/ml.

15 Como se explicó anteriormente, las composiciones de la película incluyen naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, un antagonista. La composición de la película de acuerdo con la invención puede configurarse para proporcionar una C_{max} particular y/o AUC_{inf} para naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. Por ejemplo, la naloxona puede configurarse para proporcionar una C_{max} de menos de alrededor de 400 pg/ml, menos de alrededor de 318 pg/ml, menos de alrededor de 235 pg/ml, menos de alrededor de 92 pg/ml o menos de alrededor de 64 pg/ml. En tales películas, la naloxona puede proporcionar un valor medio de AUC_{inf} menor que alrededor de 1030 h.ng/ml.

25 En las formulaciones de acuerdo con la invención, la composición de la película puede prepararse para proporcionar un valor deseado de C_{max} y/o AUC_{inf} para buprenorfina y para naloxona. En una modalidad, la composición de la película proporciona un perfil plasmático in vivo que tiene una C_{max} de menos de alrededor de 6,4 ng/ml para buprenorfina y un perfil plasmático in vivo que tiene una C_{max} de menos de alrededor de 400 pg/ml para naloxona. En tales modalidades, la formulación puede proporcionar un valor de AUC_{inf} de más de alrededor de 6,8 h.ng/ml para buprenorfina. Si se desea, la formulación puede proporcionar un valor de AUC_{inf} de menos de alrededor de 1030 h.pg/ml para naloxona. La composición según la invención puede incluir alrededor de 2 mg a alrededor de 16 mg de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta por dosificación y alrededor de 0,5 mg a alrededor de 4 mg de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta por dosificación, en donde la naloxona está presente en una cantidad de alrededor del 25 % de la cantidad de buprenorfina.

35 En la presente descripción se describe un método para tratar la dependencia de narcóticos en un paciente. El paciente puede depender de narcóticos opiáceos, pero puede depender de narcóticos no opiáceos. Convenientemente, el paciente se trata tras proporcionar una dosificación al paciente, que proporciona una liberación eficaz de activos pero simultáneamente proporciona una adhesión adecuada para que la dosificación no pueda extraerse fácilmente. En un método de tratamiento, se proporciona una composición de película soluble oralmente a un paciente.

40 En dependencia del narcótico particular del que el paciente experimenta dependencia, la composición de la película puede incluir uno o más componentes activos particulares. La composición de la película de acuerdo con la invención incluye una matriz portadora polimérica, una cantidad terapéuticamente eficaz de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, una cantidad terapéuticamente eficaz de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y un sistema de tamponamiento en donde dicho sistema de tamponamiento comprende un capacidad de tampón suficiente para mantener la ionización de la naloxona durante el tiempo en que dicha composición se encuentra en la cavidad oral de un drogadicto. La composición de la película incluye preferentemente un tampón en una cantidad suficiente para controlar el pH local de la composición de la película. Puede usarse cualquier sistema de tampón, que incluye citrato de sodio, ácido cítrico y combinaciones de estos. Para tratar la dependencia, la composición de la película se administra al paciente, más convenientemente en la cavidad oral del paciente.

50 La composición incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, para evitar el abuso de la buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta pretende referirse a una cantidad de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta que puede ser útil para desviar el abuso de la buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta por parte de un drogadicto. La composición de la película se administra preferentemente a un paciente a través de la cavidad oral del paciente, pero puede administrarse de cualquier manera deseada. La composición de la película soluble oralmente se deja disolver en la cavidad oral del paciente durante un tiempo suficiente para liberar el(los) activo(s) en el interior. En algunas modalidades, la composición de la película puede permanecer en la cavidad oral durante al menos 30 segundos, y en algunas modalidades puede permanecer en la cavidad oral durante al menos 1 minuto. Después de que la composición de la película se coloca en la cavidad oral del paciente, la película preferentemente se adhiere suficientemente, de tal manera que dificulte su extracción. Después de que la composición de la película se haya administrado al paciente, el(los) activo(s) se libera(n) suficientemente desde la composición y se permite que surtan efecto en el paciente.

65 Las composiciones de la película de la presente invención pueden formarse mediante cualquier proceso deseado. Los procesos adecuados se exponen en las Patentes de los Estados Unidos Núm. 7,425,292 y 7,357,891, cuyo contenido

completo se incorpora como referencia en la presente descripción. En una modalidad, la composición de dosificación de la película se forma tras preparar primero una composición húmeda, la composición húmeda que incluye una matriz portadora polimérica, una cantidad terapéuticamente eficaz de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, una cantidad terapéuticamente eficaz de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y un sistema de tamponamiento, en donde dicho sistema de tamponamiento comprende una capacidad de tampón suficiente para mantener la ionización de la naloxona durante el tiempo en que dicha composición está en la cavidad oral de un drogadicto. La composición húmeda se funde en una película y después se seca suficientemente para que forme una composición de película autoapoyada. La composición húmeda puede fundirse en dosificaciones individuales, o puede fundirse en una lámina, donde la lámina se corta en dosificaciones individuales. Para la dependencia de opiáceos, por ejemplo, puede usarse buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. El pH local de la composición de la película se mantiene convenientemente de alrededor de 2 a alrededor de 4.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Composición de películas de buprenorfina/naloxona de diversas concentraciones

Se prepararon tiras de película que incluyen una combinación de buprenorfina y naloxona. Se prepararon cuatro composiciones de película de diferente concentración, que incluyen una proporción de buprenorfina a naloxona de 16/4, 12/3, 8/2 y 2/0,5. Las composiciones se resumen en la Tabla 1 más adelante.

Tabla 1 - Diversas composiciones de dosificaciones de películas

Componentes	Fórmula de la unidad de películas de buprenorfina/naloxona (mg por tira de película)			
Proporciones de buprenorfina/naloxona	16/4	12/3	8/2	2/0,5
Componentes activos				
Buprenorfina HCl	17,28	12,96	8,64	2,16
Dihidrato de naloxona HCl	4,88	3,66	2,44	0,61
Componentes inactivos				
Óxido de polietileno, NF (MW 200.000)	27,09	20,32	13,55	--
Óxido de polietileno, NF (MW 100.000)	12,04	9,03	6,02	19,06
Óxido de polietileno, NF (MW 900.000)	4,82	3,62	2,41	2,05
Maltitol, NF	12,04	9,03	6,02	5,87
Sabor	6,0	4,5	3,0	2,4
Ácido Cítrico, USP	5,92	4,44	2,96	2,96
HPMC	4,22	3,16	2,11	2,34
Ace-K	3,0	2,25	1,5	1,2
Citrato de sodio, anhidro	2,68	2,01	1,34	1,34
Colorante	0,03	0,02	0,01	0,01
Total (mg)	100	75	50	40

Ejemplo 2 - Estudios de absorción para productos Suboxone®

Se prepararon y evaluaron varios productos de películas y tabletas para los datos de absorción, que incluyen los niveles de absorción de C_{max} y AUC. Los productos que se evaluaron incluyeron tabletas Suboxone® hechas con 2 mg o 16 mg de buprenorfina, así como 0,5 mg o 4,0 mg de naloxona. Para tabletas de buprenorfina de 16 mg, se combinaron dos tabletas de buprenorfina de 8 mg juntas para proporcionar el nivel de componentes de una tableta de buprenorfina de 16 mg. En los casos en que se evaluó una tableta de buprenorfina de 12 mg, esta dosificación se obtuvo tras combinar una tableta de buprenorfina de 8 mg y dos tabletas de buprenorfina de 2 mg. Estos productos se evaluaron para niveles de absorción, con las cantidades listadas en la Tabla 2 más adelante.

Tabla 2 - Datos de absorción para productos Suboxone®

Muestra	C máx	AUC
Tableta de buprenorfina (2 mg) Suboxone®	0,780 ng/ml	6,789 h*ng/ml
Tableta de naloxona (0,5 mg) Suboxone®	51,30 pg/ml	128,60 h*pg/ml
Tableta de buprenorfina (16 mg) Suboxone®	4,51 ng/ml	44,99 h*ng/ml
Tableta de naloxona (4 mg) Suboxone®	259,00 pg/ml	649,60 h*pg/ml

Mediante el uso de los datos de la Tabla 2, los datos de absorción de las tabletas Suboxone® para otros niveles de buprenorfina y naloxona se exponen en la Tabla 2A más adelante.

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

Muestra	C máx	AUC
Tableta de buprenorfina (4 mg) Suboxone®	1,35 ng/ml	12,25 h*ng/ml
Tableta de naloxona (1 mg) Suboxone®	80,97 pg/ml	203 h*pg/ml
Tableta de buprenorfina (8 mg) Suboxone®	2,29 ng/ml	23,17 h*ng/ml
Tableta de naloxona (2 mg) Suboxone®	140,31 pg/ml	351,8 h*pg/ml
Tableta de buprenorfina (12 mg) Suboxone®	3,23 ng/ml	34,08 h*ng/ml
Tableta de naloxona (3 mg) Suboxone®	199,7 pg/ml	500,6 h*pg/ml

Ejemplo 3 - Evaluación de la bioequivalencia de tabletas Suboxone®

Mediante el uso de los datos que se generaron para las tabletas Suboxone® en la Tabla 2 anterior, se generan intervalos de bioequivalencia aceptables para proporcionar un nivel de tratamiento equivalente a la tableta Suboxone®. Como se entiende actualmente, un producto proporciona un efecto bioequivalente si proporciona niveles de absorción de entre alrededor de 80 % a alrededor de 125 % de la tableta Suboxone®. La absorción en este intervalo se considera bioequivalente.

Tabla 3 - Intervalos de bioequivalencia aceptables para tabletas Suboxone® (80 a 125 %)

Descripción de la muestra	C máx	AUC
Buprenorfina 2 mg	0,624 a 0,975 ng/ml	5,431 a 8,486 h*ng/ml
Naloxona 0,5 mg	41,04 a 64,13 pg/ml	102,88 a 160,75 h*pg/ml
Buprenorfina 16 mg	3,608 a 5,638 ng/ml	35,992 a 56,238 h*ng/ml
Naloxona 4 mg	207,20 a 323,75 pg/ml	519,68 a 812,00 h*pg/ml

Por lo tanto, para que la tableta Suboxone® se considere bioequivalente, la Cmax de buprenorfina debe estar entre alrededor de 0,624 y 5,638, y el AUC de buprenorfina debe estar entre alrededor de 5,431 a alrededor de 56,238. De manera similar, para que la tableta Suboxone® se considere bioequivalente, la Cmax de naloxona debe estar entre alrededor de 41,04 a alrededor de 323,75, y el AUC de naloxona debe estar entre alrededor de 102,88 a alrededor de 812,00.

Ejemplo 4 - Estudios de absorción para productos de película a pH 3,5

Se prepararon y evaluaron varios productos de película para los datos de absorción, que incluyen los niveles de absorción de Cmax y AUC. Los productos que se evaluaron incluyeron tiras de película de la invención, las tiras de película con 2 mg o 16 mg de buprenorfina, así como 0,5 mg o 4,0 mg de naloxona. Estos productos se evaluaron para determinar los niveles de absorción, con las cantidades listadas en la Tabla 4 más adelante.

Tabla 4 - Datos de absorción para productos de la película de la invención a pH 3,5

Muestra	C máx	AUC
Película sublingual de buprenorfina (2 mg)	0,947 ng/ml	7,82 h*ng/ml
Película sublingual de naloxona (0,5 mg)	51,10 pg/ml	128,60 h*pg/ml
Película sublingual de buprenorfina (16 mg)	5,47 ng/ml	55,30 h*ng/ml
Película sublingual de naloxona (4 mg)	324,00 pg/ml	873,60 h*pg/ml

Como puede observarse, en este experimento, los valores para la absorción de buprenorfina estaban directamente en el intervalo de bioequivalencia que se evaluó anteriormente. Por lo tanto, se determinó que las películas de la invención proporcionaron una absorción bioequivalente de buprenorfina a un pH local de 3,5 como la tableta Suboxone® disponible comercialmente. Los valores para la absorción de naloxona estaban muy cerca del intervalo bioequivalente de Suboxone®. La absorción ligeramente más alta de naloxona no se debió al pH local sino a la cantidad de tampón (capacidad de tampón como se discutió en la solicitud). Esto se confirma por el hecho de que la dosis más baja de 2/0,5 mg está en el intervalo de la naloxona y esto se debe a la mayor capacidad de tampón para la dosis de 2/0,5 como se señala en la tabla de capacidad de buffer.

Ejemplo 5 - Preparación de películas para el estudio in vivo

Las dosificaciones de la película se prepararon para su uso en un estudio in vivo para determinar la biodisponibilidad de las tabletas de buprenorfina/naloxona y formulaciones de película. Específicamente, las películas se probaron para determinar si la película proporciona un efecto bioequivalente al de una formulación de tableta.

Se prepararon tres formulaciones de película que incluyen 8 mg de buprenorfina y 2 mg de naloxona, que se tamponaron a un pH diferente cada una. La primera película no incluye ningún tampón, lo que proporciona un pH local de alrededor de 6,5. La segunda se tamponó a un nivel de pH local de alrededor de 3-3,5. La tercera se tamponó a un valor de pH local de alrededor de 5-5,5. Las formulaciones se exponen en la Tabla 5 más adelante.

Tabla 5 - Formulaciones de películas de prueba a varios niveles de Ph

Componente	Formulación de prueba 1		Formulación de prueba 2		Formulación de prueba 3	
	8 mg/2 mg		8 mg/2 mg		8 mg/2 mg	
	pH = 6,5		pH = 3-3,5		pH = 5-5,5	
	% peso/peso	Mg/película	% peso/peso	Mg/película	% peso/peso	Mg/película
Buprenorfina HCl	21,61	8,64	17,28	8,64	17,28	8,64
Dihidrato de naloxona HCl	6,10	2,44	4,88	2,44	4,88	2,44
Polímero	5,05	2,02	4,82	2,41	4,82	2,41
Polímero	28,48	11,39	27,09	13,55	27,09	13,55
Polímero	12,65	5,06	12,04	6,02	12,04	6,02
Polímero	4,43	1,77	4,22	2,11	4,22	2,11
Edulcorante	12,65	5,06	12,04	6,02	12,04	6,02
Edulcorante	3	1,2	3	1,5	3	1,5
Sabor	6	2,4	6	3	6	3
Ácido cítrico	0	0	5,92	2,96	2,51	1,26
Citrato de sodio	0	0	2,68	1,34	6,08	3,04
FD&C amarillo #6	0,025	0,01	0,03	0,02	0,03	0,02
Total	100	40	100	50	100	50

Ejemplo 6 - Análisis de absorción in vivo de película con un pH de 6,5

Se analizó la composición de dosificación de la película con un pH local de 6,5. Específicamente, la Formulación de prueba 1, como se preparó en el Ejemplo 5 se analizó in vivo para determinar la absorción de buprenorfina y de naloxona. La película comparativa se comparó con la absorción de buprenorfina y de naloxona que proporciona una tableta de una dosis (Suboxone®). La película de prueba se comparó para determinar si proporcionaba un efecto bioequivalente como el producto de la tableta.

Los resultados para la Formulación de prueba 1, que tenía un pH local de alrededor de 6,5, en comparación con la tableta de una dosis, se exponen en las Tablas 6 y 7 más adelante.

Tabla 6 - Datos de absorción de buprenorfina in vivo para la Formulación de prueba 1

Parámetro	Suboxone® sublingual				Formulación de prueba 1 (pH = 6,5)			
	n	Media	SD	CV %	n	Media	SD	CV %
T _{máx} (h)	15	1,60	0,47	29,41	15	1,50	0,62	41,23
C _{máx} (ng/ml)	15	2,27	0,562	24,77	15	2,60	0,872	33,53
AUC _{última} (h*ng/ml)	15	27,08	10,40	38,41	15	31,00	12,93	41,72
AUC _{inf} (h*ng/ml)	15	29,58	11,15	37,68	15	33,37	13,88	41,61
T _{1/2} (h)	15	44,76	20,86	46,60	15	40,73	14,93	36,66

Tabla 7 - Datos de absorción de naloxona in vivo para la Formulación de prueba 1

Parámetro	Suboxone® sublingual				Formulación de prueba 1 (pH = 6,5)			
	n	Media	SD	CV %	n	Media	SD	CV %
T _{máx} (h)	15	0,90	0,23	25,32	15	0,68	0,18	25,75
C _{máx} (pg/ml)	15	94,6	39,1	41,33	15	410	122	29,75
AUC _{última} (h*pg/ml)	15	297,1	120,7	40,62	15	914,8	158,1	17,29
AUC _{inf} (h*pg/ml)	15	306,1	122,6	40,06	15	924,2	158,8	17,18
T _{1/2} (h)	15	6,62	2,60	39,26	15	6,86	2,08	30,27

Como puede observarse, los datos in vivo indican que la buprenorfina se absorbe muy bien desde la formulación de película a un pH local de 6,5, y coincide estrechamente con la absorción que se observa en la tableta de una dosis de Suboxone®. Sin embargo, la absorción también se maximizó para la naloxona, lo que no fue conveniente. Se determinó que una película con una combinación de buprenorfina y naloxona y un pH local de 6,5 no proporcionó un efecto bioequivalente como la tableta Suboxone® tanto para buprenorfina como para naloxona.

Ejemplo 7 - Análisis de absorción in vivo de la película con un pH de 5-5,5

Tras determinar la absorción de buprenorfina y naloxona en una película con un pH local de 6,5, se analizó una composición de dosificación de película con un pH local de 5-5,5. Específicamente, la Formulación de prueba 3, como se preparó en el Ejemplo 5 se analizó in vivo para determinar la absorción de buprenorfina y de naloxona. Las películas comparativas se compararon con la absorción de buprenorfina y de naloxona que proporciona la tableta de una dosis de Suboxone®. La película de prueba se comparó para determinar si proporcionaba un efecto bioequivalente como la tableta Suboxone®.

Los resultados para la Formulación de prueba 3, con un pH local de alrededor de 5-5,5, en comparación con la tableta Suboxone®, se exponen en las Tablas 8 y 9 más adelante.

Tabla 8 - Datos de absorción de buprenorfina in vivo para la Formulación de prueba 3

Parámetro	Suboxone® sublingual				Formulación de prueba 3 (pH = 5-5,5)			
	n	Media	SD	CV %	n	Media	SD	CV %
T _{máx} (h)	15	1,60	0,47	29,41	14	1,50	0,43	28,50
C _{máx} (ng/ml)	15	2,27	0,562	24,77	14	3,47	1,57	45,40
AUC _{última} (h*ng/ml)	15	27,08	10,40	38,41	14	33,25	16,01	48,16
AUC _{inf} (h*ng/ml)	15	29,58	11,15	37,68	13	38,34	15,38	40,13
T _{1/2} (h)	15	44,76	20,86	46,60	13	41,71	17,70	42,42

Tabla 9 - Datos de absorción de naloxona in vivo para la Formulación de prueba 3

Parámetro	Suboxone® sublingual				Formulación de prueba 3 (pH = 5-5,5)			
	n	Media	SD	CV %	n	Media	SD	CV %
T _{máx} (h)	15	0,90	0,23	25,32	14	0,98	0,62	63,51
C _{máx} (pg/ml)	15	94,6	39,1	41,33	14	173	84,5	48,79
AUC _{última} (h*pg/ml)	15	297,1	120,7	40,62	14	455,2	195,5	42,94
AUC _{inf} (h*pg/ml)	15	306,1	122,6	40,06	13	474,4	203,1	42,81
T _{1/2} (h)	15	6,62	2,60	39,26	13	9,45	6,90	73,00

Como puede observarse, los datos in vivo indicaron que la absorción de buprenorfina aumentó a medida que disminuyó el nivel de pH local. Parecía que tras disminuir el pH local desde 6,5 hasta 5,5, la absorción de buprenorfina se movía a un nivel más alejado que el de la tableta de una dosis. Además, los valores de naloxona no proporcionaron un resultado bioequivalente como la tableta de una dosis. Por lo tanto, se determinó que la película con un pH local de 5,5 no proporcionó un resultado bioequivalente como el de la tableta Suboxone® tanto para la buprenorfina como para la naloxona.

Se observó que tras reducir el pH local de la película a un nivel de 5,5, se proporcionaría un nivel mayor de absorción de buprenorfina. Por lo tanto, puede ser conveniente tamponar una composición de película que incorpora la propia buprenorfina a un nivel de alrededor de 5,5 para proporcionar una mayor absorción.

Ejemplo 8 - Análisis de la absorción in vivo de una película con un pH de 3-3,5

Tras determinar la absorción de buprenorfina y naloxona en películas con un pH local de 6,5 y 5,5, se analizó una composición de dosificación de película con un pH local de alrededor de 3-3,5. Se supuso que la absorción de buprenorfina continuaría aumentando como se había demostrado a un pH local de 5,5. Por lo tanto, se supuso que a un pH local de 3,5, la película no sería bioequivalente a la tableta.

Específicamente, la Formulación de prueba 2, como se preparó en el Ejemplo 5, se analizó in vivo para determinar la absorción de buprenorfina y de naloxona. Las películas comparativas se compararon con la absorción de buprenorfina y de naloxona que proporciona la tableta de una dosis de Suboxone®. La película de prueba se comparó para determinar si proporcionaba un efecto bioequivalente como el producto de la tableta.

Los resultados para la Formulación de prueba 2, que tenía un pH local de alrededor de 3-3,5, en comparación con la tableta Suboxone®, se exponen en las Tablas 10 y 11 más adelante.

Tabla 10 - Datos de absorción de buprenorfina in vivo para la Formulación de prueba 2

Parámetro	Suboxone® sublingual				Formulación de prueba 2 (pH = 3-3,5)			
	n	Media	SD	CV %	n	Media	SD	CV %
T _{máx} (h)	15	1,60	0,47	29,41	14	1,68	0,58	34,68
C _{máx} (ng/ml)	15	2,27	0,562	24,77	14	2,68	0,910	33,99
AUC _{última} (h*ng/ml)	15	27,08	10,40	38,41	14	29,73	12,05	40,54
AUC _{inf} (h*ng/ml)	15	29,58	11,15	37,68	14	31,45	12,98	41,26
T _{1/2} (h)	15	44,76	20,86	46,60	14	30,03	13,95	46,46

Tabla 11 - Datos de absorción de naloxona in vivo para la Formulación de prueba 2

Parámetro	Suboxone® sublingual				Formulación de prueba 2 (pH = 3-3,5)			
	n	Media	SD	CV %	n	Media	SD	CV %
T _{máx} (h)	15	0,90	0,23	25,32	14	0,84	0,19	22,19
C _{máx} (pg/ml)	15	94,6	39,1	41,33	14	130	72,9	56,04
AUC _{última} (h*pg/ml)	15	297,1	120,7	40,62	14	362,2	155,9	43,03
AUC _{inf} (h*pg/ml)	15	306,1	122,6	40,06	12	350,4	142,3	40,61
T _{1/2} (h)	15	6,62	2,60	39,26	12	8,07	4,75	58,84

Como puede observarse, los datos in vivo indicaron que la absorción de buprenorfina fue sustancialmente bioequivalente a la de la tableta de una dosis cuando el pH local de la composición de la película se redujo a alrededor de 3-3,5. Este resultado fue sorprendente ya que no parecía seguir la teoría de partición del pH. Además, a un pH local de alrededor de 3-3,5, se observó que la absorción de naloxona fue sustancialmente bioequivalente a la de la tableta de una dosis.

Por lo tanto, se determinó que el producto de la película que incluye buprenorfina y naloxona a un pH local de 3-3,5 fue sustancialmente bioequivalente al de la tableta de una dosis de Suboxone®.

Ejemplo 9 - Valores normalizados para la naloxona en películas y tabletas

Se prepararon y analizaron diversas composiciones de película que incluyen buprenorfina y naloxona en dosificaciones de 8/2 mg y 2/0,5 mg, y con diferentes valores de pH local desde 6,5 hasta 3,5. Los datos se normalizaron y se compararon con la tableta de una dosis. Los resultados se exponen en la Tabla 12 más adelante.

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

pH	Dosis (mg) Buprenorfina/Naloxona	AUC (normalizada)	C _{máx}	Ácido cítrico Mg	Proporción de ácido cítrico (mg)/naloxona (mg)
6,5	8/2	3,02	4,33	1,34	0,67
5,5	8/2	1,55	1,83	1,34	0,67
3,5	8/2	1,14	1,37	1,34	0,67
3,5	2/0,5	0,98	0,90	1,34	2,68
5,5	2/0,5	1,41	1,41	1,34	2,68

Los datos indican que no solo es de importancia significativa el pH local, sino que también es importante la cantidad de tampón presente en la fórmula. La mejora desde la dosis de 8/2 hasta la dosis de 2/0,5 (a un pH local de 3,5) demuestra esta importancia. La dosis de 8/2 tiene una proporción de tampón/naloxona de 0,67, y esta dosis proporcionó resultados bioequivalentes aceptables en el límite. En contraste, la dosis 2/0,5 tiene una proporción de tampón/naloxona de 2,68, y proporciona un valor de absorción más bioequivalente que la dosis 8/2.

De hecho, los datos muestran que la dosis de 2/0,5 a un pH local de 3,5 tuvo una absorción oral aún más baja que la tableta de una dosis, como se observó a partir de los valores normalizados para el AUC y la C_{max}. Esto demuestra que se produce aún menos absorción de la naloxona para la formulación de la película a un pH local de 3,5 que la formulación de la tableta. Dado el objetivo de reducir la absorción de naloxona, parece que el producto de la película tamponado a un pH local de 3,5 con una proporción de tampón/naloxona de 2,68 proporciona resultados aún mejores que la formulación de tabletas Suboxone®.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de dosificación de película que comprende:
5 a. una matriz portadora polimérica;
b. una cantidad terapéuticamente eficaz de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta;
c. una cantidad terapéuticamente eficaz de naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; y
d. un sistema de tamponamiento;
en donde dicho sistema de tamponamiento comprende una capacidad de tampón suficiente para mantener la
10 ionización de la naloxona durante el tiempo que dicha composición está en la cavidad oral de un drogadicto;
en donde la composición de dosificación de la película comprende:
la matriz portadora polimérica en una cantidad de al menos 25 % en peso;
buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en una cantidad de alrededor de 2 mg a alrededor de
16 mg y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde la naloxona está presente en una
15 cantidad de alrededor de 25 % de la cantidad de buprenorfina; y
la proporción de peso de tampón a buprenorfina es de alrededor de 2:1 a alrededor de 1:5.
2. La composición de dosificación de la película de la reivindicación 1, en donde la matriz portadora polimérica
comprende óxido de polietileno solo o en combinación con un segundo componente polimérico.
- 20 3. La composición de dosificación de la película de la reivindicación 2, en donde el segundo polímero comprende un
polímero celulósico hidrofílico por ejemplo hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilmetilcelulosa.
4. La composición de dosificación de la película de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en donde el peso molecular
25 del óxido de polietileno se encuentra en el intervalo de 100.000 a 900.000, más específicamente de 100.000 a
600.000, e incluso más específicamente de 100.000 a 300,000.
5. La composición de dosificación de la película de cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el tampón
comprende citrato de sodio, ácido cítrico, o una combinación de estos.
- 30 6. La composición de dosificación de la película de cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que es una composición
de dosificación de la película soluble oralmente.
7. La composición de dosificación de la película de cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que es una composición
35 de película mucoadhesiva soluble oralmente.