(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 387 752**

(51) Int. Cl.:
A61F 13/00 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **10185240 .8**
(96) Fecha de presentación: **24.02.1998**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2305194**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **06.04.2011**

(54) Título: **Parche transdérmico de buprenorfina para su uso en el tratamiento del dolor durante un intervalo de dosificación de por lo menos 7 días**

(30) Prioridad:
24.02.1997 US 38919 P
29.09.1997 US 939068

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.10.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.10.2012

(73) Titular/es:
EURO-CELTIQUE S.A.
2, avenue Charles de Gaulle
1653 Luxembourg, LU

(72) Inventor/es:
Reder, Robert F.;
Goldenheim, Paul D. y
Kaiko, Robert F.

(74) Agente/Representante:
Mir Plaja, Mireia

ES 2 387 752 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

Parche transdérmico de buprenorfina para su uso en el tratamiento del dolor durante un intervalo de dosificación de por lo menos 7 días.

Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de un medicamento farmacéutico para tratar con buprenorfina pacientes con dolor, el cual consigue una gestión prolongada y eficaz del dolor.

Antecedentes de la invención

El propósito de todas las preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida es proporcionar un periodo de efecto farmacológico, después de la administración de un fármaco, más duradero que el experimentado comúnmente después de la administración de preparaciones de liberación inmediata del mismo fármaco. Estos periodos de eficacia más duraderos pueden proporcionar muchas ventajas terapéuticas inherentes que no se alcanzan con las correspondientes preparaciones de liberación inmediata. Las ventajas de la analgesia prolongada que alcanzan las preparaciones analgésicas orales de liberación sostenida han llegado a ser reconocidas universalmente y hay disponibles comercialmente preparaciones de liberación sostenida de analgésicos opioides.

La analgesia prolongada es particularmente deseable en pacientes que padecen un dolor entre moderado y severo, tales como pacientes con cáncer. Las preparaciones orales disponibles proporcionan una duración del efecto que se prolonga, por ejemplo, aproximadamente doce horas (y en ocasiones 24 horas) de tal manera que puede que a un paciente solamente se le tenga que administrar un fármaco entre una y tres veces por día. Por ejemplo, la morfina, la cual se ha considerado como el analgésico opioide prototípico, se ha formulado en formulaciones orales de liberación controlada, de dos veces al día (por ejemplo, los comprimidos de MS Contin®, disponibles comercialmente en *The Purdue Frederick Company*).

Otro de los planteamientos para la administración sostenida de un agente terapéuticamente activo consiste en los dispositivos de administración transdérmica, tales como los parches transdérmicos. En general, los parches transdérmicos contienen un agente terapéuticamente activo (por ejemplo, un analgésico opioide), un reservorio o matriz que contiene el opioide u otro(s) ingrediente(s) activo(s) y un adhesivo que permite pegar a la piel el dispositivo transdérmico, permitiendo el paso del agente activo desde el dispositivo a través de la piel del paciente. Una vez que el agente activo ha penetrado en la capa de piel, el fármaco es absorbido en la corriente sanguínea en la que puede ejercer un efecto farmacoterapéutico deseado, tal como la analgesia.

Se han contemplado dispositivos de administración transdérmica en los cuales el ingrediente activo es un analgésico opioide. Por ejemplo, una de las formulaciones transdérmicas analgésicas opioides comercialmente disponibles es el Duragesic® (disponible comercialmente en *Janssen Pharmaceutical*; el ingrediente activo es el fentanilo). Se dice que el parche de Duragesic® proporciona una analgesia adecuada de hasta entre 48 y 72 horas (entre 2 y 3 días).

Para obtener una analgesia prolongada también se ha contemplado la buprenorfina, un opiáceo parcialmente sintético. Aunque en la bibliografía se dispone de informes sobre otros tipos de formulaciones transdérmicas analgésicas opioides (tales como el fentanilo, mencionado anteriormente), los dispositivos de administración transdérmica de buprenorfina tienen un interés específico ya que la buprenorfina es un potente analgésico opioide agonista parcial con unas propiedades terapéuticas deseables. Por ejemplo, la buprenorfina es entre 50 y 100 veces más potente que la morfina, aunque tiene un índice terapéutico mucho más seguro que la morfina (véase *Crossover Trials in Clinical Analgesic Assays: Studies of Buprenorphine and Morphine*, *Pharmacotherapy*, G(5): 225-235, 1986, de Wallenstein SL, et al.). Además, las propiedades de agonista parcial de la buprenorfina son útiles en el tratamiento de la adicción a los opioides.

Existen varios tipos de formulaciones transdérmicas de buprenorfina de las cuales se dispone de informes en la bibliografía. Véase, por ejemplo, la patente U.S. n.º 5.240.711 (Hille *et al*.), la patente U.S. n.º 5.225.199 (Hidaka *et al*.), la patente U.S. n.º 5.069.909 (Sharma *et al*.), la patente U.S. n.º 4.806.341 (Chien *et al.*), y la patente U.S. n.º 5.026.556 (Drust *et al*.).

La buprenorfina tiene una baja biodisponibilidad oral y ha sido considerada por algunos de los expertos en la materia como similar a otros narcóticos que crean hábito (véase, por ejemplo, la patente U.S. n.º 5.240.711 de Hille, *et al.*) e inducen tolerancia (véase, por ejemplo, la patente U.S. n.º 5.613.958 de Konchinke, *et al.*). Tal como se publica en el documento de Hille, *et al.*, los expertos son de la opinión de que la forma de administración de un fármaco medicinal contribuye al riesgo de adicción, y unos niveles sanguíneos más altos de lo necesario creados inmediatamente después de la administración de un fármaco tal como la buprenorfina, seguida por una reducción drástica (que provoca sucesivamente euforia y a continuación un tratamiento ineficaz del dolor), provocan que el paciente comience a echar de menos la siguiente dosificación (a lo cual se hace referencia como adicción “iatrogénica”). En el caso de la buprenorfina, Hille, *et al.* publicaron que la infusión continua se consideraría el modo más adecuado de evitar dicha

adicción iatrogénica proporcionando niveles sanguíneos constantes; no obstante, una infusión continua requiere un control médico y la inserción de una cánula (lo cual puede provocar inflamación en el sitio). Este problema se considera superado por Hille, *et al.*, gracias al uso de su dispositivo de administración transdérmica el cual incluye buprenorfina o una de sus sales farmacéuticamente compatibles y el cual libera el fármaco durante un periodo de por lo menos 24 horas de una forma controlada, y garantiza que la buprenorfina no se descompone de manera importante cuando el dispositivo de administración transdérmica se almacena, y el cual garantiza además que la buprenorfina in vivo penetra a través de la piel en la cantidad requerida.

Kochinke *et al.* describen un dispositivo transdérmico para la administración modulada de fármacos inductores de tolerancia. En dicho documento la buprenorfina se identifica como uno de estos fármacos. El dispositivo está diseñado para administrar el fármaco a través de la piel del paciente por medio de un perfil de administración del fármaco de tres fases. En la primera fase, la cual comienza con la aplicación del parche y finaliza entre 2 y 10 horas después de la aplicación de dicho parche, se obtienen los niveles plasmáticos del fármaco. Esta fase viene seguida por una segunda fase en la cual se mantienen los niveles plasmáticos terapéuticos del fármaco. La segunda fase comienza aproximadamente entre dos y diez horas después de la aplicación del parche y finaliza aproximadamente entre 8 y 18 horas después de la aplicación del parche. En una tercera fase, se mantienen niveles subterapéuticos del fármaco, a través de un diseño inherente del parche y/o la retirada del mismo. Los fundamentos que subyacen tras el perfil de administración de fármacos de Kochinke et al. , es que los niveles sanguíneos elevados iniciales pueden resultar más eficaces cuando vienen seguidos por un periodo de reducción de la dosificación (bajando hasta niveles subterapéuticos), que si los niveles sanguíneos se mantienen en el nivel bien superior o bien inferior (es decir, niveles subterapéuticos) durante todo el periodo de administración. Gracias a este perfil modulado, se dice que se puede evitar o reducir considerablemente el comienzo de la tolerancia al fármaco que se está administrando.

A pesar de estos avances en la materia, sigue existiendo la necesidad de métodos de tratamiento de pacientes con buprenorfina que proporcionen niveles analgésicos eficaces de buprenorfina durante periodos de tiempo prolongados y al mismo tiempo que eliminen o minimicen la dependencia, la tolerancia, y los efectos secundarios, proporcionando de este modo un método seguro y eficaz de gestión del dolor. Además, sigue existiendo la necesidad de una formulación transdérmica de un analgésico opioide, preferentemente, buprenorfina, que proporcione niveles analgésicos eficaces de buprenorfina durante periodos de tiempo más allá de los contemplados o llevados a la práctica en la técnica anterior, y que al mismo tiempo elimine o minimice la dependencia, la tolerancia, y los efectos secundarios, proporcionando de este modo un método seguro y eficaz de gestión del dolor.

Exposición de la invención

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un método y una formulación farmacéutica (medicamento) que permita concentraciones plasmáticas reducidas de buprenorfina durante un periodo de tiempo más prolongado que el posible según los métodos de la técnica anterior, aunque proporcionando todavía una gestión eficaz del dolor.

Otro de los objetivos de la presente invención es proporcionar un método y una formulación farmacéutica (medicamento) para tratar con buprenorfina pacientes con dolor, la cual consiga una gestión prolongada y eficaz del dolor, aunque al mismo tiempo proporcione la oportunidad de reducir efectos secundarios, la dependencia y la tolerancia que pueden experimentar los pacientes cuando se ven sometidos a un tratamiento prolongado con un narcótico tal como la buprenorfina.

Todavía otro de los objetivos consiste en proporcionar un método y una formulación farmacéutica (medicamento) para el tratamiento del dolor en pacientes utilizando un dispositivo de administración transdérmica que contiene buprenorfina de tal manera que maximiza el intervalo de dosificación, es decir, el intervalo durante el cual el dispositivo de administración transdérmica se mantiene en contacto con la piel, y minimiza las concentraciones plasmáticas en los pacientes durante el intervalo de dosificación, aunque sorprendentemente manteniendo una gestión eficaz del dolor.

Otro objetivo de la invención es proporcionar un método y una formulación farmacéutica (medicamento) para el tratamiento de pacientes adictos a opioides, de una manera que reduce gradualmente la concentración plasmática de opioide en el plasma de los pacientes mientras que al mismo tiempo proporciona concentraciones plasmáticas eficaces para aquellos pacientes que se deben desintoxicar.

La invención se refiere a un dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina que comprende una capa de matriz polimérica que contiene buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento del dolor en humanos durante un intervalo de dosificación de por lo menos 7 días, en donde el dispositivo de administración transdérmica comprende un 10% en peso de base de buprenorfina, entre un 10 y un 15% en peso de ácido levulínico, aproximadamente un 10% en peso de oleiloleato, entre un 55 y un 70% en peso de poliacrilato y entre un 0 y un 10% en peso de polivinilpirrolidona.

En la presente se describe además el uso de buprenorfina en la preparación de un medicamento para un método de tratamiento eficaz del dolor en humanos, que comprende administrar buprenorfina a pacientes humanos de tal manera que se logren las siguientes concentraciones plasmáticas medias durante un intervalo de dosificación de 72 horas: una

concentración plasmática media de entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 113 pg/ml aproximadamente a las 6 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 296 pg/ml aproximadamente a las 12 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 11 y aproximadamente 644 pg/ml aproximadamente a las 24 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 13 y aproximadamente 630 pg/ml aproximadamente a las 30 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 715 pg/ml aproximadamente a las 36 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 984 pg/ml aproximadamente a las 48 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 21 y aproximadamente 914 pg/ml aproximadamente a las 60 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 24 y aproximadamente 850 pg/ml aproximadamente a las 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y a continuación administrar la buprenorfina de tal manera que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen entre aproximadamente 19 y aproximadamente 850 pg/ml durante por lo menos las siguientes 48 horas. En ciertas realizaciones preferidas, el intervalo de dosificación se mantiene durante un periodo de siete días.

En la presente se describe además el uso de buprenorfina en la preparación de un medicamento, en donde la buprenorfina está contenida en un dispositivo de administración transdérmica y, cuando se coloca sobre la piel de pacientes, proporciona una velocidad de liberación de buprenorfina durante un intervalo de dosificación de aproximadamente 72 horas de tal manera que se logra una concentración plasmática máxima de entre aproximadamente 20 pg/ml y aproximadamente 850 pg/ml (en función de los niveles de dosificación necesarios para mantener la analgesia en los pacientes particulares), y el medicamento, cuando se mantiene sobre la piel de los pacientes durante por lo menos un intervalo adicional de 24 horas, proporciona concentraciones plasmáticas de buprenorfina en los pacientes por encima de las concentraciones efectivas mínimas de la buprenorfina, de tal manera que los pacientes continúan experimentando una gestión eficaz del dolor durante este intervalo de dosificación adicional.

En la presente se describe además el uso de buprenorfina en la preparación de un medicamento para un método de tratamiento eficaz del dolor en humanos, que comprende la administración de buprenorfina transdérmicamente a pacientes humanos de tal manera que se alcanzan velocidades de liberación relativas medias de la manera siguiente: una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 3 µg/hora y aproximadamente 86 µg/hora desde el inicio del intervalo de dosificación hasta aproximadamente 72 horas después; y una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 0,3 µg/hora y aproximadamente 9 µg/hora a partir de aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta aproximadamente 120 horas después del inicio del intervalo de dosificación. Por ejemplo, la velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 0,3 µg/hora y aproximadamente 9 µg/hora se mantiene a partir de aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta por lo menos aproximadamente 168 horas después del inicio del intervalo de dosificación.

En la presente se describe además el uso de buprenorfina en la preparación de un medicamento para un método de tratamiento eficaz de dolor en humanos, que comprende la administración de buprenorfina transdérmicamente a pacientes humanos de tal manera que se alcanza una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 3 µg/hora y aproximadamente 86 µg/hora de buprenorfina hasta aproximadamente 72 horas después de la aplicación de un dispositivo de administración transdérmica, y después de esto se proporciona una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 0,3 µg/hora y aproximadamente 9 µg/hora a partir de aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta por lo menos aproximadamente 120 horas después del inicio del intervalo de dosificación, y preferentemente hasta por lo menos aproximadamente 168 horas después del inicio del intervalo de dosificación.

La presente descripción contempla el uso de un medicamento transdérmico de buprenorfina diseñado para proporcionar analgesia durante aproximadamente 72 horas, y el cual proporciona una velocidad de liberación del fármaco, cuando se aplica en la piel, que sigue en general una farmacocinética de primer orden durante dicho periodo de 72 horas, y comprende además el aprovechamiento del hecho de que dichos dispositivos de administración transdérmica proporcionan típicamente una caída drástica de la velocidad de liberación de buprenorfina después de las primeras 72 horas, aunque sin embargo proporcionan una liberación relativamente pequeña aunque suficiente de buprenorfina como para mantener la analgesia y concentraciones plasmáticas deseables en los pacientes durante un periodo adicional de tiempo de por lo menos, por ejemplo, preferentemente por lo menos 48 horas, dejando el dispositivo de administración transdérmica en contacto con la piel del paciente durante dicho intervalo adicional deseado de dosificación, el cual puede durar tanto como, por ejemplo, unas 96 horas adicionales o más. Sorprendentemente, se ha observado que dichos dispositivos de dosificación transdérmica presentan una liberación sustancialmente de orden cero después de aproximadamente el intervalo inicial de dosificación de 72 horas, y por lo tanto son capaces de mantener concentraciones plasmáticas eficaces de buprenorfina durante un periodo mucho más prolongado que el publicado anteriormente en la técnica anterior.

En la presente se describe además el uso de buprenorfina en la preparación de un medicamento para el tratamiento

eficaz del dolor de pacientes, que comprende la aplicación, sobre la piel de los pacientes, de un medicamento de administración transdérmica que contiene buprenorfina, administrando la buprenorfina dicho medicamento de administración transdérmica sustancialmente según una cinética de primer orden para proporcionar una concentración plasmática media de entre aproximadamente 24 y aproximadamente 850 pg/ml aproximadamente 3 días después de la aplicación, manteniéndose el medicamento de buprenorfina transdérmico en contacto con la piel del paciente humano durante entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 días adicionales, de tal manera que el paciente continúa recibiendo una analgesia eficaz desde la formulación de buprenorfina transdérmica.

En la presente se describe también el uso de buprenorfina en la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor en pacientes humanos mediante la aplicación de un medicamento de administración transdérmica de 3 días, que contiene buprenorfina, sobre la piel del paciente, y el mantenimiento del medicamento de administración transdérmica en contacto con la piel durante un intervalo de dosificación de 3 días, conteniendo el medicamento de administración transdérmica una cantidad de buprenorfina suficiente como para proporcionar una analgesia eficaz en el paciente durante aproximadamente 3 días, en el que el medicamento de administración transdérmica se mantiene en contacto con la piel del paciente durante por lo menos entre 2 y aproximadamente 6 días adicionales más allá del intervalo de dosificación de 3 días.

Por ejemplo, la concentración plasmática media que se logra aproximadamente a las 72 horas después de la aplicación de dicho dispositivo de administración transdérmica está entre aproximadamente 85 y aproximadamente 263 pg/ml; y la velocidad de liberación relativa media mantenida durante dicho intervalo de dosificación adicional de por lo menos dos días está entre aproximadamente 13 µg/hora y aproximadamente 21 µg/hora. Por ejemplo, la concentración plasmática media que se logra aproximadamente a las 72 horas después de la aplicación de dicho dispositivo de administración transdérmica está entre aproximadamente 20 y aproximadamente 66 pg/ml; y la velocidad de liberación relativa media mantenida durante dicho intervalo de dosificación adicional de por lo menos dos días está entre aproximadamente 0,3 µg/hora y aproximadamente 0,6 µg/hora. Por ejemplo, la concentración plasmática media que se logra aproximadamente a las 72 horas después de la aplicación de dicho dispositivo de administración transdérmica está entre aproximadamente 42 y aproximadamente 132 pg/ml; y la velocidad de liberación relativa media mantenida durante dicho intervalo de dosificación adicional de por lo menos dos días está entre aproximadamente 0,7 µg/hora y aproximadamente 1 µg/hora. Por ejemplo, la concentración plasmática media que se logra aproximadamente a las 72 horas después de la aplicación de dicho dispositivo de administración transdérmica está entre aproximadamente 169 y aproximadamente 526 pg/ml; y la velocidad de liberación relativa media mantenida durante dicho intervalo de dosificación adicional de por lo menos dos días está entre aproximadamente 2 µg/hora y aproximadamente 4 µg/hora. Por ejemplo, la concentración plasmática media que se logra aproximadamente a las 72 horas después de la aplicación de dicho dispositivo de administración transdérmica está entre aproximadamente 254 y aproximadamente 789 pg/ml; y la velocidad de liberación relativa media mantenida durante dicho intervalo de dosificación adicional de por lo menos dos días está entre aproximadamente 4 µg/hora y aproximadamente 7 µg/hora.

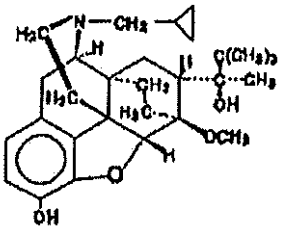
Aunque frecuentemente el dolor crónico es tratable con el uso de la combinación de analgésicos “suaves”, e intervenciones no farmacológicas, algunos pacientes seleccionados continúan experimentando un dolor inaceptablemente intenso. Algunos pacientes con dolor crónico no pueden tolerar dosis terapéuticas de analgésicos “suaves”, mientras que otros desarrollan un dolor de tal severidad que deberían considerarse analgésicos “fuertes” para uso subagudo o crónico.

La expresión “analgésicos fuertes” abarca, entre otras, varias clases de analgésicos opioides, incluyendo los agonistas parciales. La buprenorfina parenteral (un fármaco de la Lista V según la Ley de Sustancias Controladas) es el único ejemplo de un analgésico opioide agonista parcial comercializado actualmente en los Estados Unidos.

Los agonistas parciales proporcionan varias ventajas terapéuticas en muchos pacientes cuando se comparan con agonistas de tipo morfina y agonistas-antagonistas mixtos. Por ejemplo, a diferencia de los agonistas-antagonistas mixtos (por ejemplo, pentazocina, butorfanol, nalbufina), la buprenorfina está desprovista de reacciones adversas psicotomiméticas; en comparación con los agonistas (por ejemplo, morfina y fentanilo), la relación dosis-respuesta para depresión respiratoria con buprenorfina es relativamente baja y el riesgo de abuso de buprenorfina es menor.

El nombre químico de la buprenorfina es 21–ciclopropil–7α–[(S)–1–hidroxi–1,2,2–trimetilpropil]–6,14–endo–etano–6,7,8,14–tetrahidrooripavina. El peso molecular de la base de buprenorfina es 467,7; la fórmula empírica es $C_{29}H_4INO_4$.

A continuación se muestra la fórmula estructural de la buprenorfina:



La buprenorfina es un agonista parcial opioide y comparte muchas de las acciones, tales como la analgesia, de los agonistas opioides. Está bien documentado un “efecto techo” en la analgesia (es decir, sin analgesia adicional al aumentar la dosis) con respecto a la buprenorfina en muchos modelos animales. La misma es altamente lipófila y se disocia lentamente con respecto a los receptores opioides. En la técnica, se considera que la buprenorfina es un agonista parcial en los receptores opioides μ en el sistema nervioso central (“CNS”) y los tejidos periféricos. Se cree además que la buprenorfina se une con una alta afinidad a los receptores μ y κ_1, y, con una menor afinidad, a los receptores δ. La actividad agonista intrínseca del receptor κ parece ser limitada y la mayor parte de los indicios sugiere que la buprenorfina tiene una actividad antagonista en receptores κ. La carencia de agonismo κ es la causa de la libertad de la buprenorfina con respecto a los efectos disfóricos y psicotomiméticos observados frecuentemente con fármacos agonistas/antagonistas. Otros estudios sugieren que los efectos antagonistas opioides de la buprenorfina se pueden mediar a través de una interacción con receptores opioides δ.

En la técnica se sabe que la buprenorfina se une lentamente con el receptor μ, y se disocia lentamente con respecto al mismo. Se cree que la alta afinidad de la buprenorfina para el receptor μ y su unión lenta con el receptor, y disociación con respecto al mismo, es posiblemente la causa de la duración prolongada de la analgesia, y en parte, del potencial limitado de dependencia física observado con el fármaco. La unión de alta afinidad también puede ser la causa del hecho de que la buprenorfina pueda bloquear los efectos agonistas μ de otros opioides administrados.

Como otros agonistas opioides, la buprenorfina produce analgesia relacionada con la dosis. El mecanismo exacto no se ha explicado completamente, aunque la analgesia parece ser el resultado de una alta afinidad de la buprenorfina para los receptores opioides μ y posiblemente κ en el CNS. El fármaco también puede modificar el umbral del dolor (umbral de las terminaciones nerviosas aferentes a los estímulos nocivos). Basándose en el peso, el poder analgésico de la buprenorfina parenteral parece estar entre aproximadamente 25 y aproximadamente 50 veces el de la morfina parenteral, aproximadamente 200 veces el de la pentazocina, y aproximadamente 600 veces el de la meperidina. La buprenorfina puede producir diferencias en la analgesia relacionadas con el sexo, requiriendo las hembras una cantidad de fármaco sustancialmente menor que los varones para producir una analgesia adecuada.

Para obtener un estudio de la administración transdérmica de buprenorfina a través de la piel de un cadáver, consúltese “Transdermal Delivery of Buprenorphine Through Cadaver Skin”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 83, n.º 2, págs. 126 a 130, (1994), de Roy, Samir D. *et al*. Para obtener una descripción de la farmacocinética de la buprenorfina resultante de la aplicación de un dispositivo terapéutico transdérmico rellenable, consúltese “Pharmacokinetic evaluation of transdermal buprenorphine in man”, *International Journal of Pharmaceutics*, 132 (1996) págs. 81 a 87, de Wilding, I.R. *et al*. Para obtener una descripción de la permeabilidad de la buprenorfina y ésteres alquílicos de la misma, consúltese “Transdermal Prodrug Concepts: Permeation of Buprenorphine and its Alkyl Esters Through Hairless Mouse Skin and Influence of Vehicles”, *Biol. Pharm. Bull.*, 19(2)263-267 (1996), de Imoto, *et al*.

La buprenorfina tiene un riesgo de abuso bajo en comparación con los opioides agonistas totales. No obstante, aunque con poca frecuencia, la buprenorfina también puede producir una dependencia física limitada, y pueden aparecer signos y síntomas de abstinencia leve después de la interrupción de una terapia prolongada con solamente el fármaco. Debido a la lenta unión de la buprenorfina con el receptor μ y a su lenta disociación con respecto al mismo, la eliminación del fármaco del CNS se prolonga después de una interrupción brusca; consecuentemente, los signos y síntomas de abstinencia aguda son menos intensos que los producidos por la morfina y su aparición se ve retardada.

En pacientes que dependen físicamente de opioides, la buprenorfina produce muchos de los efectos subjetivos y objetivos de los opioides; no obstante, el fármaco puede no ser un sustituto satisfactorio de los agonistas opioides en todos los pacientes que dependen físicamente de los opioides. Se ha publicado que la tolerancia a la actividad agonista opioide del fármaco rara vez se desarrolla, en caso de que lo haga.

La buprenorfina puede producir dependencia sicológica. La buprenorfina es un agonista opioide parcial con efectos conductuales y síquicos similares a la morfina. No obstante, a diferencia de la pentazocina, la buprenorfina provoca rara vez efectos psicotomiméticos. Tal como otros agonistas opioides, la buprenorfina puede producir aumentos en la presión del fluido cerebroespinal.

Es conocida la farmacocinética de la buprenorfina administrada parenteral y sublingualmente. Se ha demostrado que la administración intravenosa de una única dosis de aproximadamente 0,3 mg de buprenorfina proporciona concentraciones plasmáticas medias de pico del fármaco de aproximadamente 18 ng/ml las cuales se pueden producir

en aproximadamente 2 minutos; las concentraciones plasmáticas cayeron hasta aproximadamente 9 y aproximadamente 0,4 ng/ml después, respectivamente, de aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 3 horas. Después de la administración intramuscular de una segunda dosis de 0,3 mg 3 horas después de la dosis intravenosa inicial, se producen concentraciones plasmáticas medias de pico de buprenorfina de aproximadamente 3,6 ng/ml entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5 minutos y caen hasta aproximadamente 0,4 ng/ml después de aproximadamente 3 horas. Aproximadamente 10 minutos después de la administración, las concentraciones plasmáticas de buprenorfina son similares tras inyección intravenosa o intramuscular.

Hay disponible comercialmente una disolución parenteral de clorhidrato de buprenorfina (0,3 mg de buprenorfina/ml) como Buprenex® (Reckitt & Colman) para administración intramuscular e intravenosa. La dosis habitual para adultos (por encima de 13 años) es 0,3 mg IM ó IV entre cada 6 y 8 horas según se requiera para un dolor entre moderado y severo. La dosis pediátrica en pacientes de entre 2 y 12 años está entre 2 y 6 µg/kg del peso corporal entre cada 4 y 6 horas. Se cree que el aumento de la frecuencia de administración en la población pediátrica está provocado por el aumento del aclaramiento de la buprenorfina en comparación con la población adulta. La duración media de la analgesia en general es de seis horas después de dosis individuales intramusculares o intravenosas de entre 0,2 y 0,3 mg o entre 2 y 4 µg/kg; no obstante, en algunos estudios, se ha publicado que la duración media de la analgesia estaba comprendida entre 4 y 10 horas después de dosis individuales intramusculares de entre 0,2 y 0,6 mg y entre 2 y 24 horas después de dosis individuales intravenosas de 0,3 mg o entre 2 y 15 µg/kg.

Como referencia, Cowan, Alan y Lewis John, W., *Buprenorphine: Combating Drug Abuse With a Unique Opioids*, Wiley-Liss, Inc., New York, págs. 137 a 147 (1995), han publicado la concentración plasmática media de pico de buprenorfina, el tiempo para la concentración de pico, y la disponibilidad sistémica para una dosis sublingual individual de 0,4 mg y 0,8 mg de buprenorfina. Para una dosis sublingual de 0,4 mg, se publicó que la Cmax era 0,50 ±0,06 ng/ml; se publicó que la Tmax era 210 ± 40 minutos; y una disponibilidad sistémica de 57,7 % ± 6. Para una dosis sublingual de 0,8 mg, se publicó que la Cmax era 1,04 ± 0,27 ng/ml; se publicó que la Tmax era 192 ± 49 minutos; y una disponibilidad sistémica de 54,1 % ± 12,7.

Anteriormente se ha publicado que una dosis analgésica sublingual habitual de buprenorfina está entre 0,2 y 0,4 mg cada 8 horas (por ejemplo, *J Analyt Toxicol* 1996: 20(10), de Kuhlman, JJ et al.). Para un parche transdérmico que pudiera proporcionar una velocidad de administración nominal de aproximadamente 12,5 µg/hora, la buprenorfina total administrada durante un periodo de 24 horas sería aproximadamente 0,3 mg, y la dosis equivalente sublingual durante el mismo periodo sería aproximadamente 0,6 mg. Para un dispositivo de administración transdérmica (por ejemplo, un parche transdérmico) que pudiera proporcionar una velocidad de administración nominal de aproximadamente 25 µg/hora, la buprenorfina total administrada durante un periodo de 24 horas sería aproximadamente 0,6 mg, y la dosis equivalente sublingual durante el mismo periodo sería aproximadamente 1,2 mg. Para un parche transdérmico que pudiera proporcionar una velocidad de administración nominal de aproximadamente 50 µg/hora, la buprenorfina total administrada durante un periodo de 24 horas sería aproximadamente 1,2 mg, y la dosis equivalente sublingual durante el mismo periodo sería aproximadamente 2,4 mg. Se contempla que alguien con conocimientos habituales en la materia apreciará que mediante cálculos farmacéuticos sencillos, se pueden determinar las dosis equivalentes para alcanzar la concentración plasmática de buprenorfina de la invención expuesta en el presente documento con independencia del modo de administración. En la presente descripción, se realiza una comparación entre la dosis transdérmica y la dosis sublingual.

La distribución de buprenorfina en tejidos y fluidos del cuerpo humano no ha sido bien caracterizada. Tras la administración oral o intramuscular en ratas, la buprenorfina se distribuye en el hígado, el cerebro, la placenta y el tracto GI; las concentraciones más altas se obtuvieron en el hígado antes de 10 ó 40 minutos después de la administración oral o intramuscular, respectivamente. La tasa de extracción hepática de buprenorfina es aproximadamente 1. El fármaco y sus metabolitos se distribuyen en la bilis. Tras su administración intravenosa en humanos, el fármaco se distribuye rápidamente en el fluido cerebroespinal ("CSF") (en varios minutos). Las concentraciones de buprenorfina en el CSF parecen estar aproximadamente entre el 15 % y el 25 % de las concentraciones plasmáticas concurrentes. La buprenorfina está unida aproximadamente en un 96 % a proteínas plasmáticas, principalmente a globulinas α y β; el fármaco no parece unirse sustancialmente a la albúmina.

La buprenorfina se metaboliza casi completamente en el hígado, principalmente mediante N–desalquilación, para formar norbuprenorfina (N–desalquilbuprenorfina); la buprenorfina y la norbuprenorfina también experimentan conjugación con ácido glucurónico. Tal como los metabolitos de otros agonistas opioides, la norbuprenorfina puede tener una actividad analgésica débil; no obstante, no se han realizado estudios para determinar la actividad analgésica de los metabolitos de buprenorfina. La buprenorfina y sus metabolitos se excretan principalmente en heces a través de la eliminación biliar y también en la orina. La buprenorfina se excreta en las heces principalmente como fármaco no metabolizado; también se excretan en las heces pequeñas cantidades de norbuprenorfina. Se cree que el fármaco y sus metabolitos experimentan una circulación enterohepática. La norbuprenorfina parece excretarse principalmente en la orina a una velocidad menor que el fármaco precursor. El aclaramiento plasmático total de la buprenorfina se ha publicado que es aproximadamente 1,28 ℓ/minuto en pacientes postoperatorios concientes. Datos limitados indican que existe una variabilidad interindividual considerable de la farmacocinética de la buprenorfina en los niños; no obstante, el aclaramiento del fármaco parece incrementarse en los niños (por ejemplo, aquellos con una edad de entre 5 y 7 años)

en comparación con el de los adultos. Puede que el intervalo de dosificación óptimo de buprenorfina tenga que reducirse en pacientes pediátricos.

La obtención de concentraciones plasmáticas eficaces de opioides analgésicos en pacientes es muy complicada e implica una gran cantidad de consideraciones, incluyendo las propiedades químicas y físicas inherentes del propio opioide. Otras consideraciones incluyen el metabolismo in vivo, la respuesta del paciente individual y la tolerancia. No obstante, en general existe una “concentración analgésica mínima efectiva” (MEAC) en el plasma para un opioide específico por debajo de la cual no se proporciona analgesia. Existe una relación entre los niveles plasmáticos del opioide y la analgesia. En general, los niveles plasmáticos mayores se asocian a un mayor alivio del dolor, y (posiblemente) a una mayor incidencia y severidad de los efectos secundarios. En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención en las que el(los) paciente(s) se está(n) tratando por dolor de moderado a severo, la buprenorfina se administra de tal manera que se alcanzan las siguientes concentraciones plasmáticas medias durante un intervalo de dosificación de 72 horas: una concentración plasmática media de entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 113 pg/ml aproximadamente a las 6 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 296 pg/ml aproximadamente a las 12 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 7 y aproximadamente 644 pg/ml aproximadamente a las 24 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 13 y aproximadamente 753 pg/ml aproximadamente a las 36 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 16 y aproximadamente 984 pg/ml aproximadamente a las 48 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 984 pg/ml aproximadamente a las 60 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 1.052 pg/ml aproximadamente a las 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación. A continuación, la buprenorfina se administra de tal manera que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen entre aproximadamente 19 y aproximadamente 1.052 pg/ml durante por lo menos las siguientes 48 horas. En otras realizaciones preferidas, este método comprende además mantener la dosificación de buprenorfina durante las siguientes por lo menos 48 horas de acuerdo con una cinética de orden cero. Preferentemente, las concentraciones plasmáticas medias se mantienen después del intervalo de dosificación de 72 horas de la manera siguiente: una concentración plasmática media de entre aproximadamente 23 y aproximadamente 1.052 pg/ml aproximadamente a las 96 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 23 y aproximadamente 1.052 pg/ml aproximadamente a las 120 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 22 y aproximadamente 970 pg/ml aproximadamente a las 144 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y una concentración plasmática media de entre aproximadamente 19 y aproximadamente 841 pg/ml aproximadamente a las 168 horas después del inicio del intervalo de dosificación (para un intervalo de dosificación de siete días). En esta realización en la que se usa un dispositivo de administración transdérmica, la invención se refiere además al uso de un dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina que proporciona una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 3 µg/hora y aproximadamente 86 µg/hora que se mantiene preferentemente desde el inicio del intervalo de dosificación hasta aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y una velocidad de liberación relativa media que se mantiene preferentemente entre aproximadamente 0,3 µg/hora y aproximadamente 9 µg/hora desde aproximadamente las 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta el final del intervalo de dosificación.

La biodisponibilidad oral de la buprenorfina es muy baja (estimada como del 15 %). Para controlar mejor las concentraciones plasmáticas de buprenorfina dentro de las concentraciones deseadas en los métodos descritos en el presente documento, la buprenorfina se administra a través de un dispositivo de administración transdérmica. Preferentemente, la administración se realiza aplicando un dispositivo de administración transdérmica en la piel de un paciente, y manteniendo dicho dispositivo de administración transdérmica en contacto con la piel del paciente durante por lo menos 5 días.

En una realización preferida de la invención, la buprenorfina se administra a pacientes humanos de tal manera que se alcanzan las siguientes concentraciones plasmáticas medias durante un intervalo de dosificación de 72 horas: una concentración plasmática media de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 28 pg/ml aproximadamente a las 6 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 14 y aproximadamente 74 pg/ml aproximadamente a las 12 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 30 y aproximadamente 161 pg/ml aproximadamente a las 24 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 51 y aproximadamente 188 pg/ml aproximadamente a las 36 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 62 y aproximadamente 246 pg/ml aproximadamente a las 48 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 79 y aproximadamente 246 pg/ml aproximadamente a las 60 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 85 y aproximadamente 263 pg/ml aproximadamente a las 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación. A continuación, se administra buprenorfina de tal manera que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen entre aproximadamente 77 y aproximadamente 263 pg/ml durante por lo menos las siguientes 48 horas. Preferentemente, las concentraciones

plasmáticas se mantienen después del intervalo de dosificación de 72 horas de la manera siguiente: una concentración plasmática media de entre aproximadamente 92 y aproximadamente 263 pg/ml aproximadamente a las 96 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 94 y aproximadamente 263 pg/ml aproximadamente a las 120 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 86 y aproximadamente 243 pg/ml aproximadamente a las 144 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y una concentración plasmática media de entre aproximadamente 77 y aproximadamente 210 pg/ml aproximadamente a las 168 horas después del inicio del intervalo de dosificación (para un intervalo de dosificación de siete días). En esta realización en la que se usa un dispositivo de administración transdérmica, se prefiere que se mantenga una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 13 µg/hora y aproximadamente 21 µg/hora desde el inicio del intervalo de dosificación hasta aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y que se mantenga una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 1 µg/hora y aproximadamente 2 µg/hora desde aproximadamente las 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta el final del intervalo de dosificación (por ejemplo, aproximadamente 168 horas después del inicio para un intervalo de dosificación de siete días).

En otra realización preferida de la invención, se administra buprenorfina a pacientes humanos de tal manera que se alcanzan las siguientes concentraciones plasmáticas medias durante un intervalo de dosificación de 72 horas: una concentración plasmática media de entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 7 pg/ml aproximadamente a las 6 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 19 pg/ml aproximadamente a las 12 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 7 y aproximadamente 40 pg/ml aproximadamente a las 24 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 13 y aproximadamente 47 pg/ml aproximadamente a las 36 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 16 y aproximadamente 62 pg/ml aproximadamente a las 48 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 62 pg/ml aproximadamente a las 60 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 66 pg/ml aproximadamente a las 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación. A continuación, la buprenorfina se administra de tal manera que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen entre aproximadamente 19 y aproximadamente 66 pg/ml durante por lo menos las siguientes 48 horas. Preferentemente, la buprenorfina se administra de tal manera que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen de la manera siguiente: una concentración plasmática media de entre aproximadamente 23 y aproximadamente 66 pg/ml aproximadamente a las 96 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 23 y aproximadamente 66 pg/ml aproximadamente a las 120 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 22 y aproximadamente 61 pg/ml aproximadamente a las 144 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y una concentración plasmática media de entre aproximadamente 19 y aproximadamente 53 pg/ml aproximadamente a las 168 horas después del inicio del intervalo de dosificación (para un intervalo de dosificación de siete días). En esta realización en la que se usa un dispositivo de administración transdérmica, la invención se refiere además al uso de un dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina el cual proporciona una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 3 µg/hora y aproximadamente 5 µg/hora a partir del inicio del intervalo de dosificación hasta aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 0,3 µg/hora y aproximadamente 0,6 µg/hora a partir de las 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta el final del intervalo de dosificación (por ejemplo, aproximadamente 168 horas después del inicio de un intervalo de dosificación de siete días).

En otra realización preferida de la invención, se administra buprenorfina a pacientes humanos de tal manera que se alcanzan las siguientes concentraciones plasmáticas medias durante un intervalo de dosificación de 72 horas: una concentración plasmática media de entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 14 pg/ml aproximadamente a las 6 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 7 y aproximadamente 37 pg/ml aproximadamente a las 12 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 80 pg/ml aproximadamente a las 24 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 25 y aproximadamente 94 pg/ml aproximadamente a las 36 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 31 y aproximadamente 123 pg/ml aproximadamente a las 48 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 40 y aproximadamente 123 pg/ml aproximadamente a las 60 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 42 y aproximadamente 132 pg/ml aproximadamente a las 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación. A continuación, la buprenorfina se administra de tal manera que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen entre aproximadamente 38 y aproximadamente 132 pg/ml durante por lo menos las siguientes 48 horas. Preferentemente, la buprenorfina se administra adicionalmente de tal manera que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen de la manera siguiente: una concentración plasmática media de entre aproximadamente 46 y aproximadamente 132 pg/ml aproximadamente a las 96 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 47 y aproximadamente 132 pg/ml aproximadamente a las 120 horas después del inicio del

intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 43 y aproximadamente 121 pg/ml aproximadamente a las 144 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y una concentración plasmática media de entre aproximadamente 38 y aproximadamente 105 pg/ml aproximadamente a las 168 horas después del inicio del intervalo de dosificación (para un intervalo de dosificación de siete días). En esta realización en la que se usa un dispositivo de administración transdérmica, la invención se refiere además al uso de un dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina el cual proporciona una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 6 µg/hora y aproximadamente 11 µg/hora a partir del inicio del intervalo de dosificación hasta aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y se mantiene una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 0,7 µg/hora y aproximadamente 1 µg/hora desde aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta el final del intervalo de dosificación (por ejemplo, aproximadamente 168 horas después del inicio de un intervalo de dosificación de siete días).

En otra realización preferida de la invención, se administra buprenorfina a pacientes humanos de tal manera que se alcanzan las siguientes concentraciones plasmáticas medias durante un intervalo de dosificación de 72 horas: una concentración plasmática media de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 57 pg/ml aproximadamente a las 6 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 28 y aproximadamente 148 pg/ml aproximadamente a las 12 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 59 y aproximadamente 322 pg/ml aproximadamente a las 24 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 102 y aproximadamente 377 pg/ml aproximadamente a las 36 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 124 y aproximadamente 492 pg/ml aproximadamente a las 48 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 159 y aproximadamente 492 ml aproximadamente a las 60 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 169 y aproximadamente 526 pg/ml aproximadamente a las 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación. A continuación, la buprenorfina se administra de tal manera que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen entre aproximadamente 153 y aproximadamente 526 pg/ml durante por lo menos las siguientes 48 horas. Preferentemente, la buprenorfina se administra de tal manera que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen de la forma siguiente: una concentración plasmática media de entre aproximadamente 184 y aproximadamente 526 pg/ml aproximadamente a las 96 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 187 y aproximadamente 526 pg/ml aproximadamente a las 120 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 173 y aproximadamente 485 pg/ml aproximadamente a las 144 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 153 y aproximadamente 420 pg/ml aproximadamente a las 168 horas después del inicio del intervalo de dosificación (para un intervalo de dosificación de siete días). En esta realización en la que se usa un dispositivo de administración transdérmica, la invención se refiere además al uso de un dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina el cual proporciona una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 26 µg/hora y aproximadamente 43 µg/hora a partir del inicio del intervalo de dosificación hasta aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y se mantiene una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 2 µg/hora y aproximadamente 4 µg/hora a partir de aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta el final del intervalo de dosificación (por ejemplo, aproximadamente 168 horas después del inicio de un intervalo de dosificación de siete días).

En otra realización preferida de la invención, se administra buprenorfina a pacientes humanos de tal manera que se alcanzan las siguientes concentraciones plasmáticas medias durante un intervalo de dosificación de 72 horas: una concentración plasmática media de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 85 pg/ml aproximadamente a las 6 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 42 y aproximadamente 222 pg/ml aproximadamente a las 12 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 89 y aproximadamente 483 pg/ml aproximadamente a las 24 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 152 y aproximadamente 565 pg/ml aproximadamente a las 36 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 186 y aproximadamente 738 pg/ml aproximadamente a las 48 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 238 y aproximadamente 738 pg/ml a las 60 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 254 y aproximadamente 789 pg/ml aproximadamente a las 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación. A continuación, la buprenorfina se administra de tal manera que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen entre aproximadamente 230 y aproximadamente 789 pg/ml durante por lo menos las siguientes 48 horas. Preferentemente, la buprenorfina se administra de tal manera que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen de la forma siguiente: una concentración plasmática media de entre aproximadamente 276 y aproximadamente 789 pg/ml aproximadamente a las 96 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 281 y aproximadamente 789 pg/ml aproximadamente a las 120 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 259 y aproximadamente 727 pg/ml aproximadamente a las 144 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media

de entre aproximadamente 230 y aproximadamente 630 pg/ml aproximadamente a las 168 horas después del inicio del intervalo de dosificación (para un intervalo de dosificación de siete días). En esta realización en la que se usa un dispositivo de administración transdérmica, la invención se refiere además al uso de un dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina el cual proporciona una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 38 µg/hora y aproximadamente 64 µg/hora a partir del inicio del intervalo de dosificación hasta aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y se mantiene una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 4 µg/hora y aproximadamente 7 µg/hora a partir de las 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta el final del intervalo de dosificación (por ejemplo, aproximadamente 168 horas después del inicio de un intervalo de dosificación de siete días).

En otra realización preferida de la invención, se administra buprenorfina a pacientes humanos de tal manera que se alcanzan las siguientes concentraciones plasmáticas medias durante un intervalo de dosificación de 72 horas: una concentración plasmática media de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 113 pg/ml aproximadamente a las 6 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 55 y aproximadamente 296 pg/ml aproximadamente a las 12 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 118 y aproximadamente 644 pg/ml aproximadamente a las 24 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 203 y aproximadamente 753 pg/ml aproximadamente a las 36 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 247 y aproximadamente 984 pg/ml aproximadamente a las 48 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 317 y aproximadamente 984 pg/ml aproximadamente a las 60 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 339 y aproximadamente 1.052 pg/ml aproximadamente a las 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación. A continuación, la buprenorfina se administra de tal manera que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen entre aproximadamente 306 y aproximadamente 1.052 pg/ml durante por lo menos las siguientes 48 horas. Preferentemente, la buprenorfina se administra de tal manera que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen de la forma siguiente: una concentración plasmática media de entre aproximadamente 369 y aproximadamente 1.052 pg/ml aproximadamente a las 96 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 374 y aproximadamente 1.052 pg/ml aproximadamente a las 120 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 346 y aproximadamente 970 pg/ml aproximadamente a las 144 horas después del inicio del intervalo de dosificación; una concentración plasmática media de entre aproximadamente 306 y aproximadamente 841 pg/ml aproximadamente a las 168 horas después del inicio del intervalo de dosificación (para un intervalo de dosificación de siete días). En esta realización en la que se usa un dispositivo de administración transdérmica, la invención se refiere además al uso de un dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina el cual proporciona una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 51 µg/hora y aproximadamente 86 µg/hora a partir del inicio del intervalo de dosificación hasta aproximadamente 72 horas después del inicio, por ejemplo, del intervalo de dosificación; y se mantiene una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 5 µg/hora y aproximadamente 9 µg/hora a partir de aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta el final del intervalo de dosificación, por ejemplo, aproximadamente 168 horas después del inicio de un intervalo de dosificación de siete días.

En una de las realizaciones preferidas, las velocidades de liberación relativas medias alcanzadas durante el intervalo de dosificación son las siguientes: una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 3 µg/hora y aproximadamente 5 µg/hora desde el inicio del intervalo de dosificación hasta aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 0,3 µg/hora y aproximadamente 0,6 µg/hora desde aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta el final del intervalo de dosificación (por ejemplo, aproximadamente 168 horas después del inicio de un intervalo de dosificación de siete días).

En otra de las realizaciones preferidas, las velocidades de liberación relativas medias alcanzadas durante el intervalo de dosificación son las siguientes: una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 6 µg/hora y aproximadamente 11 µg/hora desde el inicio del intervalo de dosificación hasta aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 0,7 µg/hora y aproximadamente 1 µg/hora desde aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta el final del intervalo de dosificación (por ejemplo, aproximadamente 168 horas después del inicio de un intervalo de dosificación de siete días).

En otra de las realizaciones preferidas, las velocidades de liberación relativas medias alcanzadas durante el intervalo de dosificación son las siguientes: una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 13 µg/hora y aproximadamente 21 µg/hora desde el inicio del intervalo de dosificación hasta aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 1 µg/hora y aproximadamente 2 µg/hora desde aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta el final del intervalo de dosificación (por ejemplo, aproximadamente 168 horas después del inicio de un intervalo de dosificación de siete días).

Todavía en otra de las realizaciones preferidas, las velocidades de liberación relativas medias alcanzadas durante el intervalo de dosificación son las siguientes: una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 26 µg/hora y aproximadamente 43 µg/hora desde el inicio del intervalo de dosificación hasta aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 3 µg/hora y aproximadamente 4 µg/hora desde aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta el final del intervalo de dosificación (por ejemplo, aproximadamente 168 horas después del inicio de un intervalo de dosificación de siete días).

Todavía en una realización preferida adicional, las velocidades de liberación relativas medias alcanzadas durante el intervalo de dosificación son las siguientes: una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 39 µg/hora y aproximadamente 64 µg/hora desde el inicio del intervalo de dosificación hasta aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 4 µg/hora y aproximadamente 7 µg/hora desde aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta el final del intervalo de dosificación (por ejemplo, aproximadamente 168 horas después del inicio de un intervalo de dosificación de siete días).

Todavía en una realización preferida adicional, las velocidades de liberación relativas medias alcanzadas durante el intervalo de dosificación son las siguientes: una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 51 µg/hora y aproximadamente 86 µg/hora desde el inicio del intervalo de dosificación hasta aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 5 µg/hora y aproximadamente 9 µg/hora desde aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta el final del intervalo de dosificación, por ejemplo, aproximadamente 168 horas después del inicio del intervalo de dosificación.

En la invención, el modo de administración de la buprenorfina es transdérmico. La administración transdérmica de agentes activos se mide en términos de “velocidad de liberación relativa” o “flujo”, es decir, la velocidad de penetración del agente activo a través de la piel de un individuo. El flujo cutáneo se puede determinar en general a partir de la siguiente ecuación:

$$dM/dt=J=P * C$$

en la que J es el flujo cutáneo, P es el coeficiente de permeabilidad y C es el gradiente de concentración a través de la membrana, considerado como el mismo que la concentración de donadores. M representa la cantidad acumulada de fármaco que entra en la corriente sanguínea. Las variables dM y dt representan, respectivamente, la variación de la cantidad acumulada de fármaco que entra en la corriente sanguínea y la variación de tiempo.

En la técnica de los dispositivos de administración transdérmica se sabe bien que para mantener un caudal deseado durante un periodo de dosificación deseado, es necesario incluir un exceso de agente activo en el dispositivo de administración transdérmica en una cantidad que sea sustancialmente mayor que la cantidad a entregar al paciente durante el periodo de tiempo deseado. Por ejemplo, para mantener el caudal deseado durante un periodo de tiempo de tres días, se considera necesario incluir una cantidad mucho mayor que el 100 % de una dosis de tres días de un agente activo en un dispositivo de administración transdérmica. Este exceso es necesario para crear un gradiente de concentración por medio del cual el agente activo migra a través de las capas del dispositivo de administración transdérmica hacia el sitio deseado en la piel de un paciente. El resto del agente activo se queda en el dispositivo de administración transdérmica. Únicamente la parte de agente activo que sale del dispositivo de administración transdérmica es la que resulta disponible para su absorción en la piel. La cantidad total de agente activo absorbida en la corriente sanguínea del paciente es menor que la cantidad total disponible. La cantidad en exceso a incluir en un dispositivo de administración transdérmica depende de estos y de otros factores conocidos para los técnicos expertos.

Sorprendentemente, se ha observado que es posible tratar el dolor según la presente invención proporcionando un dispositivo de administración transdérmica que contenga una cantidad suficiente de buprenorfina como para proporcionar una velocidad de liberación relativa deseada durante hasta 3 días, y después de la administración (aplicación) única de la forma de dosificación transdérmica, dejando la forma de dosificación sobre la piel durante un periodo de tiempo de aproximadamente entre 5 y 8 días, dando como resultado de este modo que durante el periodo prolongado el flujo se mantenga, y manteniéndose durante dicho periodo prolongado unos niveles en el plasma sanguíneo y una gestión del dolor eficaces. Preferentemente, el flujo deseado se mantiene por lo menos aproximadamente 5, preferentemente por lo menos aproximadamente 8 días después de la aplicación del dispositivo de administración transdérmica. Si el dispositivo de administración transdérmica se retira 3 días después de su administración, no hay presente ninguna analgesia poco tiempo después de su retirada (dependiendo el periodo de tiempo restante durante el cual se proporciona analgesia de, por ejemplo, la cantidad de fármaco en una acumulación en la piel en el sitio de la aplicación del dispositivo de administración transdérmica). No obstante, sorprendentemente, si el mismo dispositivo de administración transdérmica se mantiene en contacto con la piel durante un periodo de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 8 días, la analgesia se mantiene durante el periodo prolongado de contacto, aunque el paciente continúa experimentando analgesia. En otras palabras, la inclusión del exceso de buprenorfina antes mencionado proporciona analgesia durante por lo menos aproximadamente dos veces el intervalo de dosificación de 3

días esperado.

Con respecto a realizaciones de la presente invención en las que la buprenorfina se administra a través de un dispositivo de administración transdérmica, se contempla que el dispositivo de administración transdérmica al final del intervalo de dosificación contenga, por ejemplo, entre aproximadamente el 68% y aproximadamente el 95% de la buprenorfina.

Con respecto a realizaciones de la presente invención en las que la buprenorfina se administra a través de un dispositivo de administración transdérmica, se contempla que la Tmax se produzca entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5 días después de la aplicación de dicho dispositivo de administración transdérmica.

Los dispositivos de administración transdérmica usados según la invención incluyen una capa de refuerzo realizada con material farmacéuticamente aceptable el cual es impermeable a la buprenorfina. La capa de refuerzo actúa preferentemente como cubierta protectora para el agente activo, por ejemplo, la buprenorfina, y también puede proporcionar una función de soporte. Entre los ejemplos de materiales adecuados para fabricar la capa de refuerzo se encuentran películas de polietileno de alta y baja densidad, polipropileno, cloruro de polivinilo, poliuretano, poliésteres tales como poli(ftalato de etileno), hojas metálicas, laminados de hojas metálicas de dichas películas poliméricas adecuadas, géneros textiles, si los componentes del reservorio no pueden penetrar en el género debido a sus propiedades físicas, y similares. Preferentemente, los materiales usados para la capa de refuerzo son laminados de dichas películas poliméricas con una hoja metálica tal como una hoja de aluminio. La capa de refuerzo puede tener cualquier grosor adecuado que proporcione las funciones deseadas de protección y soporte. Un grosor adecuado estará entre aproximadamente 10 y aproximadamente 200 micras. Para los técnicos expertos resultarán evidentes los materiales y grosores deseables.

Los dispositivos de administración transdérmica usados según la invención contienen una capa de matriz polimérica. En general, los polímeros usados para formar la matriz polimérica biológicamente aceptable son aquellos capaces de formar paredes o recubrimientos delgados a través de los cuales pueden pasar los productos farmacéuticos a una velocidad controlada. Una lista no limitativa de materiales a modo de ejemplo destinados a ser incluidos en la matriz polimérica incluye polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/etilacrilato, copolímeros de acetato de etilenvinilo, siliconas, caucho, homopolímeros, copolímeros o polímeros en bloque sintéticos de tipo caucho, ésteres poliacrílicos y los copolímeros de los mismos, poliuretanos, poliisobutileno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímero de cloruro de vinilo–acetato de vinilo, polímero de polimetacrilato (hidrogel), cloruro de polivinilideno, poli(tereftalato de etileno), copolímero de etileno–alcohol vinílico, copolímero de etileno–viniloxietanol, siliconas incluyendo copolímeros de silicona tales como copolímeros de polisiloxano–polimetacrilato, polímeros de celulosa (por ejemplo, etil celulosa, y ésteres de celulosa), policarbonatos, politetrafluoroetileno y mezclas de los mismos. La invención usa poliacrilato.

Son adecuados los polímeros basados en acrilato y/o metacrilato.

La capa de matriz polimérica puede incluir opcionalmente un agente reticulante farmacéuticamente aceptable. Entre los agentes reticulantes adecuados se incluyen, por ejemplo, el tetrapropoxi silano.

Los dispositivos de administración transdérmica preferidos, usados según los métodos de la presente invención, incluyen una capa adhesiva para fijar la forma de dosificación a la piel del paciente durante un periodo deseado de administración, por ejemplo, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 8 días. Si la capa adhesiva de la forma de dosificación no consigue proporcionar la adherencia durante el periodo de tiempo deseado, es posible mantener el contacto entre la forma de dosificación con la piel, por ejemplo, fijando la forma de dosificación a la piel del paciente con una cinta adhesiva, por ejemplo, cinta quirúrgica. A efectos de la presente invención no es crítico si la adherencia de la forma de dosificación a la piel del paciente se alcanza simplemente mediante la capa adhesiva de la forma de dosificación o en relación con una fuente adhesiva periférica, tal como una cinta quirúrgica, siempre que la forma de dosificación se pegue a la piel del paciente durante el periodo de administración requerido.

La capa adhesiva incluye preferentemente el uso de cualquier adhesivo conocido en la técnica que sea farmacéuticamente compatible con la forma de dosificación y preferentemente hipoalergénico, tal como polímeros adhesivos poliacrílicos, copolímeros de acrilato (por ejemplo, poliacrilato) y polímeros adhesivos de poliisobutileno. En otras realizaciones preferidas de la invención, el adhesivo es un adhesivo de contacto sensible a la presión, el cual es preferentemente hipoalergénico.

Los dispositivos de administración transdérmica usados según la presente invención pueden incluir opcionalmente un agente potenciador de la permeabilidad. Los agentes potenciadores de la permeabilidad son compuestos que fomentan la penetración y/o absorción de la buprenorfina en la corriente sanguínea del paciente. Una lista no limitativa de agentes potenciadores de la permeabilidad incluye polietilenglicoles, surfactantes, y similares.

Alternativamente, la permeabilidad de la buprenorfina se puede potenciar mediante oclusión de la forma de dosificación después de su aplicación en el sitio deseado sobre el paciente con, por ejemplo, un vendaje oclusivo. La permeabilidad también se puede potenciar eliminando el pelo del sitio de aplicación por ejemplo, recortándolo, afeitándolo o mediante

el uso de un agente depilatorio. Otro de los potenciadores de la permeabilidad es el calor. Se cree que la potenciación por calor se puede inducir usando, entre otros elementos, una forma de calor radiante, tal como una lámpara de infrarrojos, sobre el sitio de aplicación después de la aplicación de la forma de dosificación transdérmica.

Uno de los dispositivos de administración transdérmica preferidos que se puede usar según la presente invención incluye una capa de refuerzo no permeable realizada, por ejemplo, con poliéster; una capa adhesiva realizada, por ejemplo, con un poliacrilato; y una matriz que contiene la buprenorfina y otros medios auxiliares farmacéuticos deseables tales como ablandadores, potenciadores de la permeabilidad, agentes comunicadores de viscosidad y similares.

Ciertos dispositivos de administración transdérmica incluyen también un agente ablandador. Entre los agentes ablandadores adecuados se incluyen alcoholes superiores tales como dodecanol, undecanol, octanol, ésteres de ácidos carboxílicos, en los que el componente de alcohol también puede ser un alcohol polietoxilado, diésteres de ácidos dicarboxílicos, tales como di–n–butiladiapato, y triglicéridos, particularmente han demostrado resultar adecuados los triglicéridos de cadena media de los ácidos caprílicos/cápricos o aceite de coco. Otros ejemplos de ablandadores adecuados son alcoholes multivalentes, por ejemplo, ácido levulínico, ácidos caprílicos, glicerol y 1,2–propanodiol los cuales también se pueden eterificar mediante polietilenglicoles.

En los dispositivos de administración transdérmica de la presente invención también se puede incluir un disolvente de la buprenorfina. Preferentemente, los disolventes disuelven la buprenorfina hasta un nivel suficiente evitando de este modo la formación completa de sales. Una lista no limitativa de disolventes adecuados incluye aquellos con por lo menos un grupo ácido. Son particularmente adecuados los monoésteres de ácidos dicarboxílicos tales como monometilglutarato y monometiladipato.

Otros compuestos farmacéuticamente aceptables que se pueden incluir en la matriz incluyen: disolventes, por ejemplo alcoholes tales como isopropanol; agentes potenciadores de la permeabilidad tales como los descritos anteriormente; y agentes comunicadores de viscosidad, tales como derivados de celulosa, cauchos naturales o sintéticos, tales como goma guar, y similares.

En realizaciones preferidas, el dispositivo de administración transdérmica incluye una capa protectora separable. La capa protectora separable se retira antes de la aplicación, y consta de los materiales usados para la producción de la capa de refuerzo descrita anteriormente siempre que los mismos resulten separables, por ejemplo, mediante un tratamiento con silicona. Otras capas protectoras separables son, por ejemplo, politetra–fluoroetileno, papel tratado, alofana, cloruro de polivinilo, y similares. En general, la capa protectora separable está en contacto con la capa adhesiva y proporciona unos medios adecuados para mantener la integridad de la capa adhesiva hasta el momento de aplicación deseado.

En la patente US n.º 5.240.711 (Hille, *et al*.; transferida a LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co.) se describen dispositivos de administración transdérmica. Dichos dispositivos de administración transdérmica de buprenorfina pueden ser un compuesto laminado que presente una capa de refuerzo impermeable que contenga buprenorfina, y opcionalmente, un potenciador de la permeabilidad combinado con un adhesivo sensible a la presión. Una de las formas de dosificación transdérmica según la patente 5.240.711 incluye: (i) una capa de refuerzo de poliéster que es impermeable a la buprenorfina; (ii) una capa adhesiva de poliacrilato; (iii) una capa de poliéster de separación; y (iv) una matriz que contiene buprenorfina, un disolvente para la buprenorfina, un ablandador y un adhesivo de poliacrilato. El disolvente de la buprenorfina puede estar presente o no en la formulación final. El dispositivo de administración transdérmica descrito en dicho documento incluye una capa de refuerzo la cual es impermeable a la sustancia activa, una capa de reservorio de adhesivo sensible a la presión y opcionalmente, una capa protectora separable. La capa de reservorio incluye entre aproximadamente un 10 y aproximadamente un 95 % en peso de material polimérico, entre aproximadamente un 0,1 y aproximadamente un 40 % en peso de ablandador, entre aproximadamente un 0,1 y aproximadamente un 30 % en peso de buprenorfina. Se puede incluir un disolvente para la base de buprenorfina o la sal de la misma farmacéuticamente aceptable en una cantidad de entre aproximadamente un 0,1 y aproximadamente un 30 % en peso.

En una de las realizaciones preferidas, el dispositivo de administración transdérmica se prepara según el Ejemplo 1 adjunto al presente documento. En este ejemplo, el dispositivo de administración transdérmica se preparó según la descripción de la solicitud de patente internacional n.º WO 96/19975 (Hille, *et al*.; transferida a LTS Lohmann Therapie-Systeme GMBH). En este dispositivo, el dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina contiene sustancias auxiliares que fomentan la resorción. La sustancia auxiliar que fomenta la resorción forma una masa subenfriada. El dispositivo de administración contiene un 10 % de base de buprenorfina, entre un 10 y un 15 % de ácido (tal como ácido levulínico), un 10 % de ablandador (tal como oleiloleato); entre un 55 y un 70 % de poliacrilato; y entre un 0 y un 10 % de polivinilpirrolidona (PVP).

En realizaciones de la presente invención en las que las concentraciones plasmáticas de buprenorfina descritas en el presente documento se alcanzan a través del uso de un dispositivo de administración transdérmica preparado según el documento WO 96/19975, se contempla, por ejemplo, que la velocidad de administración nominal de buprenorfina

desde dichos parches esté comprendida, por ejemplo, entre aproximadamente 12,5 y aproximadamente 100 ug/hora. En ciertas realizaciones preferidas, para alcanzar una velocidad de administración nominal de 12,5 ug/hora, el total de buprenorfina incluido en el parche transdérmico es aproximadamente 5 mg, el área superficial activa es aproximadamente 6,25 cm^2 y el tamaño del parche puede ser, por ejemplo, aproximadamente 19,4 cm^2. En ciertas realizaciones preferidas, para alcanzar una velocidad de administración nominal de 25 ug/hora, el total de buprenorfina incluido en el parche transdérmico es aproximadamente 10 mg, el área superficial activa es aproximadamente 12,5 cm^2 y el tamaño del parche puede ser, por ejemplo, aproximadamente 30,6 cm^2. En ciertas realizaciones preferidas, para alcanzar una velocidad de administración nominal de 50 ug/hora, el total de buprenorfina incluido en el parche transdérmico es aproximadamente 20 mg, el área superficial activa es aproximadamente 25 cm^2 y el tamaño del parche puede ser, por ejemplo, aproximadamente 51,8 cm^2. En ciertas realizaciones preferidas, para alcanzar una velocidad de administración nominal de 75 ug/hora, el total de buprenorfina incluido en el parche transdérmico es aproximadamente 30 mg, el área superficial activa es aproximadamente 37,5 cm^2 y el tamaño del parche puede ser, por ejemplo, aproximadamente 69,8 cm^2. En ciertas realizaciones preferidas, para alcanzar una velocidad de administración nominal de 100 ug/hora, el total de buprenorfina incluido en el parche transdérmico es aproximadamente 40 mg, el área superficial activa es aproximadamente 50 cm^2 y el tamaño del parche puede ser, por ejemplo, aproximadamente 87,8 cm^2.

De acuerdo con un método de la invención, el dispositivo de administración transdérmica antes descrito se ha diseñado para pegarse al paciente durante solamente tres días y se espera que libere dosis analgésicamente efectivas de buprenorfina durante solamente de forma aproximada 3 días. En cambio, según la presente invención, el dispositivo de administración transdérmica se mantiene en contacto con la piel del paciente durante un periodo de tiempo mucho mayor, por ejemplo, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 8 días, sin ninguna variación en la formulación del propio dispositivo transdérmico. Se ha observado sorprendentemente que la analgesia se mantiene durante dicho periodo de tiempo ampliado (el tiempo más allá de la vida útil diseñada para la formulación transdérmica).

En la patente US n.º 5.225.199 concedida a Hidaka *et al* se describen escayolas. Dichas escayolas incluyen una capa pelicular que incluye una película de poliéster con un grosor de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 4,9 µm, una resistencia de entre aproximadamente 8 y aproximadamente 85 g/mm, respectivamente en las dos direcciones que están en intersección sustancialmente en ángulo recto, un alargamiento de entre aproximadamente el 30 y aproximadamente el 150 % en las dos direcciones que están en intersección sustancialmente en ángulo recto y una relación de alargamiento de A con respecto a B de entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 5,0, en la que A y B representan datos en dos direcciones que están en intersección en ángulo recto, y A es mayor que B y en el que dicha película de poliéster incluye entre aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 1,0 % en peso, basándose en el peso total de la película de poliéster, de partículas finas sólidas en las cuales el tamaño medio de las partículas está entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 3,0 µm, y una capa adhesiva la cual está compuesta por un adhesivo que contiene fármacos absorbibles transdérmicamente; en el que la capa adhesiva está laminada sobre dicha capa pelicular sobre la superficie en un grosor de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 60 µm. El tamaño medio de las partículas sustancialmente no es mayor que 1,5 veces el grosor de la película de poliéster.

La patente US n.º 5.069.909 (Sharma *et al.*) describe un conjunto compuesto laminado para administrar buprenorfina transdérmicamente con el fin de tratar el dolor. El conjunto compuesto incluye una capa de refuerzo impermeable que proporciona una cobertura protectora para el conjunto compuesto la cual se puede realizar a partir de un polímero elastomérico tal como poliuretano, poliéter amida, o copoliéster y puede tener un grosor de aproximadamente entre 15 y 250 micras. El conjunto compuesto incluye además un reservorio laminar compuesto por buprenorfina (base o HCl) en una cantidad de entre un 1 y un 12 % en peso y un adhesivo sensible a la presión, por ejemplo, poliisobutileno, o un adhesivo de silicona tal como silastic, o un adhesivo de acrilato, y entre un 2 y un 35 % de un potenciador de la permeabilidad (que comprende monolaurato de propilenglicol en combinación con ácido cáprico o ácido oleico). Las cantidades de buprenorfina y del potenciador de la permeabilidad son suficientes como para conseguir que la buprenorfina pase a través de la piel a una velocidad de aproximadamente entre 1 y 100 $\mu g/cm^2$/hora.

La patente US n.º 4.806.341 (Chien *et al.*) describe una unidad de dosificación farmacéutica transdérmica de matriz polimérica de un analgésico o antagonista narcótico morfínico (incluyendo buprenorfina) que tiene una capa de refuerzo la cual es sustancialmente impermeable a la buprenorfina, y una capa de matriz polimérica en forma de disco la cual se pega a la capa de refuerzo y la cual tiene microdispersadas en la misma cantidades de dosificación eficaces de la buprenorfina. La matriz polimérica puede ser un polímero o copolímero de silicona, tal como un polímero o copolímero de metil silicona, o un polímero o copolímero de metilvinil silicona. La capa de matriz polimérica tiene preferentemente dispersado en la misma un agente potenciador de la permeabilidad en la piel tal como miristato de isopropilo, azone, o una combinación de caprilato de etilo y alcohol caprílico.

La patente US n.º 5.026.556 (Drust *et al.*) describe composiciones para la administración transdérmica de buprenorfina que comprenden buprenorfina en un vehículo de un material disolvente polar seleccionado del grupo que consiste en dioles C_3–C_4, trioles C_3–C_6, y mezclas de los mismos, y un material lipídico polar seleccionado del grupo que consiste en ésteres de alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, y mezclas de los mismos; en las que el material disolvente polar y el material lipídico están presentes en una relación de pesos de material disolvente:material lipídico de entre 60:40 y aproximadamente 99:1.

La patente US n.º 4.588.580 (Gale, *et al.*) describe un dispositivo que comprende un reservorio para el fármaco, que tiene un área superficial de liberación de material, proximal a la piel, en el intervalo de aproximadamente entre 5 y 100 cm^2 y que contiene entre un 0,1 y un 50 % en peso de una forma de la buprenorfina permeable a la piel. El reservorio contiene un gel acuoso que comprende hasta aproximadamente entre un 47 y un 95 % de etanol, entre un 1 y un 10 % de agente gelificante, entre un 0,1 y un 10 % de buprenorfina, y medios de control de la velocidad de liberación dispuestos en el camino del flujo del fármaco hacia la piel que limitan el flujo de la buprenorfina desde el dispositivo a través de la piel. Los medios de control de la velocidad de liberación son más permeables a la buprenorfina que al etanol, y pueden ser por ejemplo polietileno de baja densidad (LDPE), copolímeros de etileno–acetato de vinilo (EVA), poliésteres termosellables, y copolímeros en bloque de poliéster elastomérico, tales como HYTREL® de DuPont. Se dice que este dispositivo es capaz de proporcionar una velocidad de administración de aproximadamente entre 10 y 300 µg/hora.

Cuando se administran niveles sanguíneos elevados de analgésicos opioides se espera normalmente una incidencia significativamente mayor en los efectos secundarios tales como náuseas, vómitos o somnolencia. La presente invención, al mantener un nivel sanguíneo inferior del fármaco durante un periodo de dosificación de 7 días, aunque manteniendo una gestión eficaz del dolor, presenta una menor incidencia de efectos secundarios. En comparación, se observa una concentración plasmática mucho mayor en los pacientes, durante el mismo periodo de tiempo, cuando se coloca un dispositivo de administración transdérmica nuevo de la misma intensidad cada tres días, y por lo tanto se espera un aumento de los efectos secundarios con cada aplicación transdérmica nueva de 3 días.

En general, al producirse la administración de un analgésico opioide, se produce un periodo de latencia o “histéresis”, entre los efectos farmacodinámicos y el curso temporal de los niveles de concentración plasmática del opioide. En general, las concentraciones de pico de los niveles plasmáticos se logran frecuentemente antes de que se presente la respuesta de efectos secundarios o farmacoterapéutica máxima. Se ha descubierto sorprendentemente que el método según la presente invención proporciona una “histéresis inversa”, es decir, el aumento de las concentraciones plasmáticas sucede a la aparición y el aumento de algunos de los acontecimientos farmacodinámicos y efectos secundarios.

Debería entenderse que a efectos de la presente invención, las siguientes expresiones tienen los siguientes significados:

La expresión “analgesia eficaz” se define a efectos de la presente invención como una reducción satisfactoria o eliminación del dolor, junto con el proceso de un nivel tolerable de efectos secundarios, determinado por el paciente humano.

La expresión “gestión eficaz del dolor” significa a efectos de la presente invención la evaluación objetiva de la respuesta de un paciente humano (dolor experimentado con respecto a efectos secundarios) al tratamiento analgésico por parte de un médico así como la evaluación subjetiva del tratamiento terapéutico por parte del paciente que experimenta dicho tratamiento. Los técnicos expertos entenderán que la analgesia eficaz variará según muchos factores, incluyendo variaciones individuales de los pacientes.

El término “media” conjuntamente con las expresiones “concentración plasmática”, “velocidad de liberación”, “concentración plasmática máxima”, y “concentración plasmática mínima” está destinado a abarcar múltiples dosificaciones de un paciente individual, así como de un grupo de pacientes (con respecto bien a una sola dosis o bien a unas condiciones en estado estacionario).

Con respecto a realizaciones de la presente invención en las que el medicamento de buprenorfina es un dispositivo de administración transdérmica, la retirada, de la piel de un paciente, del dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina y la nueva aplicación subsiguiente del mismo dispositivo de administración transdérmica o de uno diferente antes de que el nivel plasmático de la buprenorfina caiga por debajo de una concentración mínima efectiva para cualquier paciente específico, a efectos de la presente invención, se contempla como incluida dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por ejemplo, se contempla que el paciente se podría quitar el dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina al bañarse, etc., durante un periodo de tiempo que puede ir desde unos pocos minutos a unas pocas horas. De hecho, se ha mostrado claramente en el presente documento que una vez que se ha alcanzado transdérmicamente una concentración plasmática eficaz de buprenorfina, en el paciente persisten unos niveles plasmáticos analgésicamente eficaces de buprenorfina durante, por ejemplo, 24 horas, incluso al retirarse el dispositivo de administración transdérmica. Como hipótesis se plantea que existe un reservorio cutáneo el cual aparece por el uso de dispositivos de administración transdérmica de buprenorfina, incluyendo los presentados en los Ejemplos. En los casos en los que el dispositivo de administración transdérmica se vuelve a aplicar antes del agotamiento total del reservorio cutáneo, se prefiere que dicho dispositivo de administración transdérmica se vuelva aplicar en la misma ubicación sobre la piel del paciente para volver a llenar el reservorio cutáneo (o “depósito”). Las curvas de concentración plasmática obtenidas durante, por ejemplo, la dosificación de 7 días, se pueden explicar porque se sigue liberando una pequeña cantidad de buprenorfina desde el dispositivo de administración transdérmica desde el día 4 al día 7 después de la aplicación inicial del dispositivo sobre la piel del paciente (lo cual vuelve a llenar el depósito cutáneo), junto con una liberación continuada y una administración continuada de buprenorfina desde el depósito cutáneo. El equilibrio entre

la liberación continuada desde el dispositivo y la administración continuada desde el depósito cutáneo (entre otros aspectos tales como la distribución) determinaría la concentración plasmática observada en cualquier individuo específico. Esto también explicaría por qué las concentraciones plasmáticas de buprenorfina no caen bruscamente desde el día 4 al día, por ejemplo, 7, tal como lo hacen cuando se retira el dispositivo para dejar de estar en contacto con la piel del paciente. La hipótesis del depósito cutáneo expuesta en el presente documento también explicaría por qué la curva de eliminación tras la retirada del parche es prolongada en comparación con lo que esperaría un experto en la materia para la buprenorfina del fármaco si dicho fármaco se hubiera administrado intravenosamente. La hipótesis del depósito cutáneo se ofrece únicamente a título ilustrativo y no pretende en absoluto limitar las reivindicaciones.

La expresión “dolor irruptivo” significa dolor que experimenta el paciente a pesar del hecho de que a dicho paciente se le estén administrando cantidades en general eficaces de, por ejemplo, un analgésico opioide tal como buprenorfina.

El término “rescate” hace referencia a una dosis de un analgésico la cual se administra a un paciente que experimenta un dolor irruptivo.

La expresión farmacocinética “de primer orden” se define como concentraciones plasmáticas que aumentan durante un periodo de tiempo especificado. La liberación de un fármaco a partir de matrices de suspensión según la cinética de primer orden se puede definir de la manera siguiente:

Cantidad liberada por unidad de área $Q = \sqrt{D_{eff}(2 \cdot Co - Cs) - Cs \cdot t}$ (Cinética de primer orden)

D_{eff} = *coeficiente de difusión aparente*

$$\frac{M}{\sqrt{t}} = 2 \cdot C_0 \cdot \sqrt{D_{eff}/n}$$

C_0 = *concentración inicial de fármaco en el dispositivo de administración transdérmica*

C_s = *concentración de saturación*

t = tiempo

Suposiciones: sumidero perfecto; la difusión del fármaco disuelto se controla en velocidad; por lo tanto $Q \approx \text{const} \cdot \sqrt{t}$

La liberación del fármaco a partir de matrices de disolución según la cinética de primer orden se puede definir de la manera siguiente:

Cantidad liberada por unidad de área

$$Q = \sqrt{2 \cdot C_0 (Deff \cdot \frac{t}{\pi})}$$

(Cinética de primer orden)

Suposiciones: sumidero perfecto; la difusión del fármaco disuelto se controla en velocidad; $M_t \leq 0{,}4 M_0$ *por lo tanto* $Q \approx \text{const} \cdot \sqrt{t}$

La expresión farmacocinética “de orden cero” contempla una cantidad de fármaco liberada a partir de una formulación de buprenorfina, que mantiene sustancialmente concentraciones plasmáticas a un nivel relativamente constante. A efectos de la presente invención, una concentración plasmática relativamente constante se define como una concentración que no se reduce en más que aproximadamente un 30 % durante un periodo de tiempo de 48 horas.

La liberación del fármaco a partir de dispositivos controlados por membrana se puede definir de la manera siguiente:

Cantidad liberada por unidad de área Q = const (cinética de orden cero)

La expresión “velocidad de liberación relativa media” se determina a partir de la cantidad de fármaco liberada por unidad de tiempo desde el dispositivo de administración transdérmica a través de la piel y hacia la corriente sanguínea de un paciente humano. La velocidad de liberación relativa media se puede expresar, por ejemplo, como µg de fármaco/cm^2/hora. Por ejemplo, un dispositivo de administración transdérmica que libera 1,2 mg de buprenorfina durante un periodo de tiempo de 72 horas se considera que presenta una velocidad de liberación relativa de 16,67 µg/hora. A efectos de la invención, se entiende que las velocidades de liberación relativas pueden variar entre cualquesquiera instantes de tiempo específicos dentro de un intervalo de dosificación específico, y por lo tanto la expresión únicamente refleja la velocidad de liberación global durante el intervalo de dosificación específico. A efectos de la presente invención, velocidad de liberación relativa debería considerarse como sinónimo de la expresión “caudal”.

La expresión “liberación sostenida” se define a efectos de la presente invención como la liberación del fármaco (analgésico opioide) desde la formulación transdérmica a una velocidad tal que las concentraciones (niveles) en sangre (por ejemplo, plasma) se mantienen dentro del intervalo terapéutico (por encima de la concentración analgésica mínima efectiva o “MEAC”) aunque por debajo de niveles tóxicos durante un periodo de tiempo de aproximadamente 3 días o mayor.

La expresión “estado estacionario” significa que la curva de concentración en el plasma sanguíneo para un fármaco determinado se ha repetido sustancialmente de una dosis a otra.

La expresión “concentración analgésica mínima efectiva” se define a efectos de la presente invención como el nivel terapéutico efectivo mínimo del fármaco en el plasma sanguíneo, en el cual se alcanza por lo menos cierto alivio del dolor en un paciente determinado. Aquellos expertos en la técnica de la medicina entenderán claramente que la medición del dolor es altamente subjetiva y que entre los pacientes se pueden producir variaciones individuales considerables.

A efectos de la descripción, el término “buprenorfina” incluirá base de buprenorfina, sales de la misma farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros de la misma, éteres y ésteres de la misma, y mezclas de la misma.

El término “exceso” significa a efectos de la presente invención la cantidad de buprenorfina contenida en un dispositivo de administración transdérmica que no se administra al paciente. La cantidad en exceso es necesaria para crear un gradiente de concentración por medio del cual el agente activo (por ejemplo, buprenorfina) migra a través de las capas de la forma de dosificación transdérmica hacia el sitio deseado en la piel de un paciente.

Breve descripción de los dibujos

Los siguientes dibujos son ilustrativos de realizaciones de la invención y no pretenden limitar el alcance de la invención, acotado por las reivindicaciones.

La Figura 1 es una representación gráfica de la concentración plasmática media (pg/ml) con respecto al tiempo (días) para el Ejemplo 1;

la Figura 2 es una representación gráfica de variables farmacodinámicas con respecto al tiempo (días) para el Ejemplo 1;

la Figura 3 es una representación gráfica de la concentración plasmática (pg/ml) en relación con el tiempo (horas) para el Ejemplo Comparativo A;

la Figura 4 es una representación gráfica de la concentración plasmática (pg/ml) en relación con el tiempo (horas) para el Ejemplo Comparativo B (concentraciones intravenosas divididas por 100);

la Figura 5 es una representación gráfica de la concentración plasmática (pg/ml) en relación con el tiempo (horas) para el Ejemplo Comparativo C;

la Figura 6 es una representación gráfica de variables farmacodinámicas con respecto al tiempo (horas) para el Ejemplo Comparativo A;

la Figura 7 es una representación gráfica de variables farmacodinámicas con respecto al tiempo (horas) para el Ejemplo Comparativo B;

la Figura 8 es una representación gráfica de variables farmacodinámicas con respecto al tiempo (horas) para el Ejemplo Comparativo C;

la Figura 9 es una representación gráfica de la concentración plasmática (pg/ml) en relación con el tiempo (horas) para el Ejemplo Comparativo D;

la Figura 10 es una representación gráfica de la concentración plasmática (pg/ml) en relación con el tiempo (horas) para el Ejemplo Comparativo E;

la Figura 11 es una representación gráfica de la concentración plasmática (pg/ml) en relación con el tiempo (horas) para el Ejemplo Comparativo F;

la Figura 12 es una representación gráfica de variables farmacodinámicas con respecto al tiempo (horas) para el Ejemplo Comparativo D;

la Figura 13 es una representación gráfica de variables farmacodinámicas con respecto al tiempo (horas) para el Ejemplo Comparativo E; y

la Figura 14 es una representación gráfica de variables farmacodinámicas con respecto al tiempo (horas) para el

Ejemplo Comparativo F.

Descripción detallada de realizaciones preferidas

Los siguientes ejemplos ilustran varios aspectos de la presente invención. No deben considerarse como limitativos de las reivindicaciones en modo alguno.

Ejemplo 1

Se efectuó un estudio farmacocinético/farmacodinámico de siete días sobre 24 pacientes humanos sanos. Los sujetos estaban compuestos por aproximadamente el mismo número de sujetos varones y hembras. En este estudio, la buprenorfina se administró a través de un parche transdérmico el cual se describe en el documento WO 96/19975.

El parche transdérmico se prepara según la descripción del documento WO 96/19975 correspondiente al Ejemplo 1 de dicha patente, de la manera siguiente:

Se homogeneizan 1,139 g de una solución de poliacrilato al 47,83 % en peso con un copolímero de acrilato autorreticulable que contiene 2–etilhexilacrilatos, acetatos de vinilo, ácido acrílico (agente disolvente:etilacetato:heptano:isopropanol:toluol:acetilacetonato en una relación de 37:26:26:4:1), 100 g de ácido levulínico, 150 g de oleiloleato, 100 g de polivinilpirrolidona, 150 g de etanol, 200 g de acetato de etilo y 100 g de base de buprenorfina. La mezcla se agita durante aproximadamente 2 horas y a continuación se examina visualmente para determinar si se han disuelto todas las sustancias sólidas. Se debe controlar la pérdida por evaporación con el método de la repetición del pesaje y compensando el disolvente con la ayuda de etilacetato, si fuera necesario. A continuación, la mezcla se coloca sobre una hoja de poliéster transparente, de una anchura de 420 mm, ya que el peso superficial de la capa seca de pasta es de 80 g por m^2. La hoja de poliéster la cual se puede disolver nuevamente con el tratamiento de silicona actúa como capa protectora. El disolvente se elimina mediante secado con aire calentado el cual se dirige sobre una pista húmeda. Con este tratamiento de calor no solamente se evaporan disolventes sino que también se funde el ácido levulínico. A continuación, la película de cierre hermético se cubre con una hoja de poliéster con una dimensión ab de 15 µ. Se corta una superficie de aproximadamente 16 cm^2 con la ayuda de la herramienta de corte adecuada, y se eliminan los bordes que se han dejado entre los dispositivos individuales.

La formulación utilizada para el Ejemplo 1 es sustancialmente la misma que la descrita en el Ejemplo 3 del documento WO 96/19975, la cual se prepara según el Ejemplo 1 y en dicho documento se menciona que incluye un 10 % de buprenorfina, un 10 % de ácido levulínico, un 10 % de polivinilpirrolidona, un 10 % de oleiloleato, y un 60 % de poliacrilato.

Para alcanzar la velocidad de administración nominal de 25 ug/hora esperada para la formulación del Ejemplo 1, el total de buprenorfina incluido en el parche transdérmico es aproximadamente 10 mg, el área superficial activa es aproximadamente 12,5 cm^2 y el tamaño del parche puede ser, por ejemplo, aproximadamente 30,6 cm^2.

El régimen de dosificación consistía en un (1) parche que contenía 10 mg de base de buprenorfina/reservorio de parche aplicado en la piel del sujeto y mantenido en contacto con la piel durante un periodo de tiempo de siete (7) días.

El parche adhesivo con la medicación bajo prueba se colocó sobre la línea axilar media derecha en el nivel del 5º espacio intercostal aproximadamente a las 0800 horas del día 1. Para la aplicación del parche, la piel se lavó con agua jabonosa tibia, a continuación se enjuagó con agua limpia y se dejó secar al aire. La piel no se frotó mientras estaba siendo lavada. El sitio de aplicación estaba relativamente libre de pelo. El pelo no se recortó ni se afeitó. Los parches se retiraron aproximadamente a las 0800 horas del día 8. Tras la retirada del parche, el sitio de aplicación de dicho parche no se lavó ni se frotó hasta que finalizó la última extracción de sangre correspondiente a ese periodo de tratamiento. Cada parche se colocó sin plegar en su cubierta desprendible de protección y la unidad de parche/cubierta desprendible de protección se volvió a colocar en la bolsa correcta, la cual se envió a continuación a un laboratorio bioanalítico para realizar un ensayo de la buprenorfina residual.

La toma de muestras de sangre (10 ml en cada instante de tiempo) comenzó el día 1, y continuó después en las siguientes horas: 1 hora (predosis) y a continuación a intervalos regulares durante el intervalo de dosificación de 7 días.

El investigador/personal encargado realizó unas observaciones de la piel en el sitio de aplicación de los parches valorando la calidad de la piel en el sitio del reservorio de medicación concreto del parche a las 0 horas (antes de la colocación del parche) y 30 minutos después de la retirada del parche. La escala de valoración fue la siguiente:

Eritema: 0= Sin enrojecimiento visible; 1= Enrojecimiento muy ligero (solamente perceptible); 2= Enrojecimiento ligero aunque bien definido; 3= Enrojecimiento moderadamente intenso; 4= Eritema severo (de coloración roja oscura de la piel).

Edema: 0= Sin reacciones visibles; 1= Edema muy leve (solamente perceptible); 2= Edema leve (las esquinas del área están bien definidas debido a un hinchazón apreciable); 3= Edema moderado (hinchazón de hasta 1 mm de diámetro);

4= Edema severo (hinchazón de más de 1 mm de diámetro, sobresaliendo por los bordes del parche).

Se realizó una estimación de los siguientes parámetros farmacocinéticos: $AUC_{(0\text{-}últ)}$ (pg.hora/ml) – el área bajo la curva desde el tiempo cero al tiempo de la última concentración plasmática de buprenorfina diferente de cero, calculada a través del método trapezoidal lineal; C_{max}(pg/ml) – concentración plasmática máxima observada de buprenorfina durante el intervalo de dosificación; si la C_{max} se produce en más de un instante de tiempo, T_{max} se define como el instante de tiempo para la primera C_{max}; residuos = buprenorfina que queda en los parches usados (mg/parche).

En la siguiente Tabla I se expone un resumen de las concentraciones plasmáticas de buprenorfina (proporcionadas en picogramos por mililitro, o pg/ml):

TABLA 1			
HORAS[1]	MEDIA[2]	DEV. ESTÁND.[3]	CV %[4]
6	1,76	6,20	352,77
12	18,47	26,00	140,78
18	39,45	36,16	91,67
24	58,94	44,66	75,76
30	67,69	48,78	72,06
36	82,44	53,02	64,32
42	107,61	65,43	60,81
48	104,69	60,69	57,97
54	105,81	66,68	63,02
60	112,93	63,02	55,81
66	129,25	64,37	49,80
72	130,55	64,16	49,14
78	122,83	54,97	44,75
84	129,03	51,50	39,92
90	139,50	68,26	48,93
96	146,70	62,76	42,78
102	130,19	57,68	44,31
108	135,49	67,72	49,98
114	150,24	71,69	47,72
120	136,22	63,62	46,70
126	130,25	57,77	44,35
132	124,78	52,82	42,34
138	138,55	58,34	42,11
144	115,23	48,30	41,92
150	116,30	49,04	42,16

156	120,07	50,88	42,38
162	117,66	52,71	44,80
168	102,00	49,92	48,94

[1] horas después de la administración de la dosis (por ejemplo, aplicación del parche)

[2] concentración media en el plasma sanguíneo para los 24 sujetos bajo prueba (pg/ml)

[3] desviación estándar de las concentraciones medias en el plasma sanguíneo

[4] coeficiente de variación (%)

Las concentraciones plasmáticas medias se representan adicionalmente en la Figura 1 (concentración pg/ml con respecto al tiempo (días)). Es evidente a partir de los resultados farmacocinéticos obtenidos con respecto al Ejemplo 1 que las concentraciones medias en el plasma sanguíneo subieron constantemente y llegaron a un pico aproximadamente en el instante de tiempo correspondiente al día 3 durante el intervalo de dosificación (por ejemplo, aproximadamente 72 horas después de la aplicación del parche), y a continuación, sorprendentemente, permanecieron relativamente constantes durante toda la parte restante del intervalo de dosificación (por ejemplo, hasta aproximadamente el instante de tiempo correspondiente al día 7, 168 horas después del inicio del intervalo de dosificación). Además, es evidente a partir de las concentraciones plasmáticas de buprenorfina que durante las primeras 72 horas del intervalo de dosificación se produjo una cinética de primer orden, y a continuación se produjo una cinética sustancialmente de orden cero.

En la siguiente Tabla 2 se expone un resumen de los parámetros farmacocinéticos obtenidos para el Ejemplo 1:

TABLA 2				
	MEDIA	DEV. ESTÁND.	MEDIA GEOMÉTRICA	CV %
AUC (0 a 168 horas)	17.740,68	7.503,50	16.263,88	42,30
Cmax (pg/ml)	184,80	68,84	171,78	37,25
Tmax (horas)	110,50	26,48		23,96

Se evaluaron los siguientes parámetros farmacodinámicos 5 minutos antes de cada extracción de sangre haciendo que cada paciente respondiera a varias preguntas al colocar una marca vertical en el punto adecuado sobre una escala analógica visual ("VAS") de 100 mm cerrada por un extremo con "no, en absoluto" y por el otro extremo con "muchísimo". La primera pregunta formulada a los sujetos fue "¿Siente algún efecto por el fármaco?". Después de que el paciente marcara su respuesta a esta pregunta sobre la VAS, a través de dicha VAS se obtuvieron respuestas sobre si los sujetos habían experimentado (i) náuseas, (ii) mareos, y (iii) adormecimiento. Los resultados se exponen en la Tabla 3. Se realizó un resumen y una tabulación de todos los parámetros farmacodinámicos. A continuación se usó un efecto mixto (lineal o no lineal) para modelar las relaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. En la Figura 2 se exponen los resultados referentes a los parámetros farmacodinámicos (VAS).

TABLA 3				
RESUMEN DE SEVERIDAD PARA LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS (EN RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO) COMUNICADOS MÁS HABITUALMENTE (>= 10 % DE LOS SUJETOS)				
(N=24)				
	LEVE	MODERADO	SEVERO	TOTAL

	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
ESTREÑIMIENTO	3	12,5	0	0,0	0	0,0	3	12,5
MAREOS	8	33,3	0	0,0	0	0,0	8	33,3
DOLOR DE CABEZA	7	29,2	0	0,0	0	0,0	7	29,2
NÁUSEAS	6	25,0	0	0,0	0	0,0	6	25,0
ERUPCIONES	20	83,3	0	0,0	0	0,0	20	83,3
SOMNOLENCIA	11	45,8	0	0,0	0	0,0	11	45,8
VÓMITOS	2	8,3	1	4,2	0	0,0	3	12,5

Tal como puede verse a partir de los resultados expuestos en la Tabla 3, se produjo únicamente un incidente de un acontecimiento adverso moderado, y los sujetos bajo prueba no comunicaron ningún incidente de acontecimientos adversos severos durante el intervalo de aplicación. Además, volviendo a la Figura 2, puede observarse que el nivel de mareos, náuseas y adormecimiento se redujo significativamente después del día 3 del intervalo de dosificación. La aparición de otros efectos secundarios tales como el dolor de cabeza, los vómitos y el estreñimiento también estuvieron a un nivel bajo.

La Tabla 4 proporciona un resumen de la cantidad de fármaco que se midió como restante en los parches que se retiraron de los sujetos después de 7 días.

TABLA 4	
CANTIDAD QUE QUEDA EN EL PARCHE (mg)	
MEDIA	8,59
SE	0,11
% LIBERADO (ENSAYO)	
MEDIA	14,02
SE	1,08

Ejemplos comparativos A - C

Se efectuó un estudio cruzado, aleatorizado, de tres (3) tratamientos en voluntarios normales. Los tratamientos consistieron en el Ejemplo Comparativo A (un dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina de una sola aplicación); el Ejemplo Comparativo B (una sola dosis de buprenorfina administrada intravenosamente) y el Ejemplo Comparativo C (3 aplicaciones secuenciales, cada tres días, del dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina usado en el Ejemplo Comparativo A). Se interpuso un periodo de lavado de entre 10 y 14 días entre el primer día de dosificación (aplicación) de cada tratamiento. Para el dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina, el periodo de lavado comenzó cuando se retiró el tercer parche secuencial. Este estudio no fue un análisis ciego debido a consideraciones químicas de tipo analítico y a los diferentes tiempos de muestreo.

El dispositivo (parche) de administración transdérmica de buprenorfina usado en los Ejemplos Comparativos A y C contenía 20 mg de base de buprenorfina, y se prepara según el Ejemplo 1. Se contempló que el parche de buprenorfina de los Ejemplos Comparativos A y C proporcionaría aproximadamente el doble de dosis y aproximadamente el doble de velocidad de liberación relativa en comparación con el parche de buprenorfina del Ejemplo 1. Para los Ejemplos Comparativos A y C, se contempló que desde el parche se liberarían aproximadamente 1,2 mg de buprenorfina por día, lo cual es equivalente a una dosis intravenosa de 0,3 mg cada 6 horas. La inyección intravenosa de buprenorfina de referencia (Ejemplo Comparativo B) fue 0,3 mg (Temgesic®) inyectable 0,3 mg/ml, [1 ml/vial]).

En el Ejemplo Comparativo A, el dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina (una sola dosis) se pegó a un área relativamente libre de pelo del tórax derecho de un sujeto en el nivel del quinto espacio intercostal en la línea

axilar media aproximadamente a las 8 am del día 1 y se retiró aproximadamente a las 8 am del día 4. Para el Ejemplo Comparativo A (una sola dosis del dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina), se efectuó la toma de muestras de sangre de la manera siguiente: Día 1: 0, (dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina pegado) 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, y 16 horas; Día 2: 0, 6, 12 horas; Día 3: 0, 12 horas; Día 4: 0 (antes de la retirada), 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 6, 12 horas post-retirada; Día 5: 0, 12 horas; Día 6: 0, 12 horas; Día 7: 0 horas.

Con respecto al Ejemplo Comparativo B, se infundió una inyección intravenosa (IV) de buprenorfina, 0,3 mg, durante 2 minutos aproximadamente a las 8 am del día 1 a través de una cánula permanente en la vena antecubital derecha. La toma de muestras de sangre de los 0,3 mg intravenosos de buprenorfina se efectuó de la manera siguiente: Día 1: 0, 1, 2, 3, 5, 10 , 15, 20, 25, 30, 45 minutos y 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 12, 24 horas; toma de muestras de sangre arterial (arteria radial izquierda) durante las primeras 4 horas; toma de muestras de sangre venosa desde las 2 horas postdosis a las 24 horas postdosis. De este modo, la toma de muestras de sangre arterial y venosa se produjo simultáneamente a las 2, 3 y 4 horas postdosis.

Con respecto al Ejemplo Comparativo C, el dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina (3 aplicaciones secuenciales) se pegó a un área relativamente libre de pelo del tórax derecho de un sujeto en el nivel del quinto espacio intercostal en la línea axilar media aproximadamente a las 8 am del día 1 y se retiró aproximadamente a las 8 am del día 4. El segundo dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina 50 µg/hora se colocó justo de forma contigua al primer parche después de que el primero fuera retirado el día 4 aproximadamente a las 8 am y se retiró el día 7 aproximadamente a las 8 am. El tercer dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina 50 µg/hora se colocó exactamente de forma contigua al segundo parche aunque no en el mismo lugar que el primer parche después de haber retirado el segundo parche el día 7 aproximadamente a las 8 am y se retiró el día 10 aproximadamente a las 8 am. Se obtuvieron muestras de sangre para el Ejemplo Comparativo C, 3 aplicaciones secuenciales del dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina, de la manera siguiente: Día 1: 0, (dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina pegado), 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, y 16 horas; Día 2: 0, 6, 12 horas; Día 3: 0, 12 horas; Día 4: 0 (antes de la retirada), y 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16 horas (después de haber pegado el segundo dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina); Día 5: 0, 6, 12 horas; Día 6: 0, 12 horas; Día 7: 0 (antes de la retirada), y 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16 horas (después de haber pegado el tercer dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina); Día 8: 0, 6, 12 horas; Día 9: 0, 12 horas; Día 10: 0 (antes de la retirada del dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina), y 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 6, 12 horas (post-retirada); el periodo de lavado comenzó después de la retirada del parche el Día 10; Día 11: 0, 12 horas; Día 12: 0, 12 horas; y Día 13: 0.

Las variables farmacocinéticas determinadas para los Ejemplos Comparativos A a C fueron las siguientes:

$AUC_{(0\text{-}últ)}$: pg-hora/ml – El área bajo la curva, calculada con el método trapezoidal lineal, hasta el último valor observado;

AUC_{inf}: pg-hora/ml – El área bajo la curva, calculada usando el método trapezoidal lineal;

C_{max}: pg/ml – Buprenorfina plasmática medida máxima durante el espacio de tiempo especificado;

T_{max}: horas – Tiempo correspondiente a la buprenorfina plasmática medida máxima; cuando el valor máximo se produce en más de un instante de tiempo, T_{max} se define como el primer instante de tiempo con este valor;

$T_{(1/2)elm}$: La semivida plasmática de eliminación de la buprenorfina, definida como $\ln 2/K_{elm}$, en la que K_{elm} es la constante de eliminación de primer orden, aparente. La constante de la velocidad de eliminación se obtuvo a partir de la pendiente de la parte terminal de la curva de concentración plasmática con respecto al tiempo, determinada mediante técnicas de análisis de regresión;

$T_{(1/2)abs}$: La semivida de absorción de la eliminación de buprenorfina transdérmica, definida como $\ln 2/K_{abs}$, en la que K_{abs} es la constante de absorción de primer orden, aparente. La velocidad de absorción se calculó solamente para la buprenorfina transdérmica;

Cl: ml/min o l/hora – El aclaramiento total caracteriza el aclaramiento del volumen plasmático hipotético de fármaco por unidad de tiempo;

V_d: l o l/kg – Volúmenes hipotéticos en los cuales se distribuye el fármaco en el cuerpo; y Velocidad de Absorción: µg/hora – La velocidad con la cual entra la buprenorfina en la circulación sistémica.

Se analizaron datos de la concentración plasmática usando técnicas estándar no compartimentales y compartimentales para obtener parámetros farmacocinéticos. Adicionalmente, se utilizaron varios métodos exploratorios incluyendo el ajuste de los datos intravenosos a modelos farmacocinéticos para determinar qué modelo describe mejor los datos, y el análisis de deconvolución para determinar la velocidad de absorción. Se determinaron otros parámetros tales como el aclaramiento, los volúmenes de distribución, la velocidad de absorción, la cantidad absorbida y la biodisponibilidad, o bien mediante análisis estándar no compartimental o compartimental o bien mediante métodos exploratorios.

Los datos intravenosos se analizaron también utilizando técnicas de modelado compartimentales.

En la siguiente Tabla 5 se proporciona un resumen de concentraciones plasmáticas de buprenorfina para el Ejemplo Comparativo A:

TABLA 5 – Ejemplo Comparativo A			
HORA	CONC. PLASMÁTICA MEDIA (pg/ml)	DEV. ESTÁND.	CV %
2	2,04	5,87	287,10
3	7,96	16,28	204,47
4	14,84	18,63	125,51
6	23,49	25,81	109,85
8	42,34	37,91	89,52
10	72,03	71,36	99,07
12	85,96	68,69	79,90
16	133,89	103,43	77,25
24	175,58	120,17	68,44
30	169,15	108,65	64,23
36	200,16	134,45	67,17
48	251,10	156,66	62,39
60	250,11	125,01	49,98
72	286,50	131,58	45,92
78	168,73	61,26	36,30
84	114,68	52,72	45,97
96	90,75	39,12	43,11
108	56,82	25,66	45,17
120	44,85	23,80	53,06
132	30,40	21,87	71,95
144	29,14	20,27	69,58

En la siguiente Tabla 6 se expone un resumen de concentraciones plasmáticas de buprenorfina (pg/ml) para el Ejemplo Comparativo C en cada instante de tiempo de la toma de muestras:

TABLA 6 – Ejemplo Comparativo C			
HORA	CONC. PLASMÁTICA MEDIA (pg/ml)	DEV. ESTÁND.	CV %
2	0,54	2,63	489,90
3	5,70	13,18	231,23

TABLA 6 – Ejemplo Comparativo C			
HORA	CONC. PLASMÁTICA MEDIA (pg/ml)	DEV. ESTÁND.	CV %
4	10,33	14,64	141,71
6	28,84	31,19	108,13
8	54,62	65,83	120,52
10	78,92	81,23	102,93
12	95,14	75,70	79,57
16	162,26	114,80	70,75
24	218,57	153,58	70,27
30	206,10	141,70	68,75
36	205,08	110,76	54,01
48	265,04	123,66	46,66
60	256,18	133,48	52,11
72	306,02	152,77	49,92
74	278,22	135,14	48,57
75	245,91	112,66	45,82
76	237,01	83,41	35,19
78	213,54	94,42	44,22
80	215,45	103,75	48,15
82	216,00	107,68	49,85
84	210,52	107,67	51,14
88	219,77	110,46	50,26
96	269,91	134,61	49,87
102	205,54	102,03	49,64
108	225,11	87,97	39,08
120	310,27	153,57	49,50
132	300,34	157,05	52,29
144	305,99	159,75	52,21
146	301,39	141,37	46,91
147	289,96	132,91	45,84
148	287,68	151,93	52,81
150	260,04	130,19	50,07
152	236,61	119,77	50,62
154	284,15	158,84	55,90

TABLA 6 – Ejemplo Comparativo C			
HORA	CONC. PLASMÁTICA MEDIA (pg/ml)	DEV. ESTÁND.	CV %
156	271,83	145,11	53,38
160	303,46	182,37	60,10
168	304,71	209,87	61,60
174	302,22	179,74	59,47
180	322,67	183,63	56,91
192	395,95	220,27	55,63
204	344,83	201,90	58,55
216	415,33	229,92	55,36
216,25	388,64	186,67	48,03
216,50	390,97	208,34	53,29
216,75	392,63	188,89	48,11
217	399,51	197,86	49,53
218	312,65	173,12	55,37
219	295,17	148,13	50,18
222	201,37	85,54	42,48
228	173,89	75,96	43,68
240	119,13	48,99	41,13
252	84,21	49,61	58,91
264	72,33	37,86	52,42
276	50,18	25,83	51,47
288	43,06	26,61	61,79

En la siguiente Tabla 7 se proporciona un resumen de concentraciones plasmáticas medias de buprenorfina (pg/ml) en cada instante de tiempo de la toma de muestras para el Ejemplo Comparativo B (dosis única de 0,3 mg intravenosa de buprenorfina):

TABLA 7 – Ejemplo Comparativo B			
HORA	CONC. PLASMÁTICA MEDIA (pg/ml)	DEV. ESTÁND.	CV %
0,02	14.812,04	11.319,10	76,42
0,03	31.052,04	16.156,81	52,03
0,05	24.547,00	16.461,86	67,06
0,08	6.418,80	1.976,26	30,79
0,17	3.360,76	2.457,58	73,13

0,25	1.747,96	465,81	26,65
0,33	1.210,08	219,28	18,12
0,42	1.050,00	242,10	23,06
0,50	931,52	207,25	22,25
0,75	692,92	175,29	25,30
1,00	584,40	148,93	25,48
1,50	457,44	131,44	28,73
2,00	335,12	79,36	23,68
3,00	238,80	63,03	26,39
4,00	170,87	49,84	29,17

En la siguiente Tabla 8 se expone un resumen de la concentración máxima media (Cmax) para los Ejemplos Comparativos A a C, medida en pg/ml:

TABLA 8 – C_{max} Valores para los Ejemplos Comparativos A a C		
	Ejemplo Comparativo A	Ejemplo Comparativo C
Media	318,20	477,33
Dev. Estánd.	151,24	216,92
Media Geométrica	291,13	435,50
CV %	47,53	45,44
Cmax (pg/ml) - Ejemplo Comparativo B		
Media	38.635,56	
Dev. Estánd.	14.499,55	
Media Geométrica	35.251,92	
CV %	37,53	

En la siguiente Tabla 9 se expone un resumen de valores medios de Tmax obtenidos para los Ejemplos Comparativos A a C:

TABLA 9		
Tmax Antes de la Retirada del Parche (horas)		
Ejemplo Comparativo A		Ejemplo Comparativo C
Media	61,92 (de un total de 72 horas)	168,39 (de un total de 260 horas)
Dev. Estánd.	13,27	42,68
CV %	21,43	25,35
Tmax (horas)		

Ejemplo Comparativo B	
Media	0,04
Dev. Estánd.	0,01
CV %	26,26

La Tabla 10 proporciona un resumen del área bajo la curva (AUC) (0-t) para los Ejemplos Comparativos A a C:

TABLA 10			
Ejemplo Comparativo A		Ejemplo Comparativo C	Ejemplo Comparativo B
Media	18.829,13	65.217,25	3.699,91
Dev. Estánd.	9.136,12	31.124,37	526,64
Media Geométrica	16.760,39	57.794,90	3.666,65
CV %	48,52	47,72	14,23

Se determinó la farmacodinámica a través de observaciones de los “efectos del fármaco” VAS. Se le preguntó al sujeto “¿siente algún efecto por el fármaco?”. A continuación el sujeto valoró la cuestión colocando una marca vertical a lo largo de una escala analógica visual (VAS) de 100 mm cerrada por un extremo con “no, en absoluto” y por el otro extremo con “muchísimo”. La cuestión sobre el “efecto del fármaco” se evaluó justo antes de cada toma de muestra de sangre durante el estudio. Se obtuvieron los siguientes efectos adversos justo antes de la toma de muestras de sangre usando la VAS: náuseas; mareos; y adormecimiento. En este estudio se usó una toma asimétrica de muestras de la sangre debido al número de instantes de tiempo de muestreo.

En las Figuras 3 a 5 se representan, respectivamente, los resultados farmacocinéticos (concentración en pg/ml con respecto a horas) para los Ejemplos Comparativos A a C. La Figura 4 representa la concentración plasmática obtenida, dividida por 100. En las Figuras 6 a 8 se representan, respectivamente, los resultados farmacodinámicos (variables PD (VAS)) para los Ejemplos Comparativos A a C.

Con respecto a la Figura 5, considerando que una concentración plasmática de buprenorfina de 100 pg/ml es una concentración mínimamente efectiva, la curva es demostrativa del efecto de depósito cutáneo descrito en el presente documento. Examinando el final de la curva desde el instante de tiempo en el cual el dispositivo de administración transdérmica se retira de la piel de los pacientes, se pone de manifiesto que los niveles plasmáticos de buprenorfina a 100 pg/ml o por encima de este valor se mantienen durante aproximadamente unas 24 horas adicionales (es decir, desde 216 horas a 240 horas). Por consiguiente, se puede argumentar que se produce analgesia durante unas 24 horas adicionales después de la retirada del dispositivo de la piel del paciente. Ciertamente, existe una concentración plasmática de buprenorfina que perdura durante ese periodo de tiempo, lo cual sería asociado a la analgesia por parte un experto en la materia. Adicionalmente, dada la unión a los receptores según las propiedades de este fármaco y el hecho de que se ha publicado que la semivida clínica de este fármaco puede ser de múltiples días, es posible que la analgesia se pueda mantener durante un periodo de tiempo incluso mayor que 7 días (por ejemplo, aproximadamente 10 días), suponiendo que el dispositivo se retire de la piel 7 días después de la aplicación inicial.

Ejemplos comparativos D a F

Se compara la bioequivalencia entre un dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina según el Ejemplo 1 con parches preparados de forma idéntica que tienen tamaños diferentes y por lo tanto cantidades diferentes de buprenorfina contenidas en su interior.

El Ejemplo Comparativo D utilizó un parche de tamaño idéntico y que contenía la misma cantidad de buprenorfina que el Ejemplo 1. El total de buprenorfina incluido en el parche transdérmico es 10 mg, el área superficial activa es 12,5 cm^2 y el tamaño del parche es 30,6 cm^2. En el Ejemplo Comparativo E, se utilizan dos parches, incluyendo cada parche un total de buprenorfina de aproximadamente 5 mg, y teniendo un área superficial activa de 6,25 cm^2 y un tamaño de parche de 19,4 cm^2. El Ejemplo Comparativo F permite la determinación de la proporcionalidad de la dosis de un dispositivo de administración transdérmica (parche) de buprenorfina que tiene el doble de dosis en comparación con el Ejemplo 1. En el Ejemplo Comparativo F, el total de buprenorfina incluido en el parche transdérmico es 20 mg, el área

superficial activa es 25 cm^2 y el tamaño del parche es 51,8 cm^2. El estudio se efectuó a través de un diseño cruzado triple. Los parches se dejaron colocados durante 72 horas y a continuación se retiraron.

La Tabla 11 proporciona un resumen de concentraciones plasmáticas medias (pg/ml) de buprenorfina en cada instante de tiempo de toma de muestras para el Ejemplo Comparativo D:

TABLA 11			
HORA	CONC. PLASMÁTICA MEDIA (pg/ml)	DEV. ESTÁND.	CV %
3	1,92	8,82	458,26
6	22,69	30,98	136,54
9	38,54	48,79	126,62
12	59,22	62,92	106,24
16	89,85	78,93	87,84
24	128,70	72,79	56,55
30	125,99	84,68	67,21
36	143,07	78,40	54,80
48	196,72	101,50	51,59
60	182,72	82,61	45,21
72	169,95	65,04	38,27
84	122,19	41,69	34,12
96	83,30	35,56	42,69
108	55,09	30,82	55,94
120	41,63	20,74	49,82
132	27,14	25,47	93,84
144	17,54	20,09	114,51

La Tabla 12 proporciona un resumen de los parámetros farmacocinéticos para el Ejemplo Comparativo D:

TABLA 12		
PARÁMETRO	MEDIA ARITMÉTICA (SE)	MEDIA GEOMÉTRICA (SE)
AUC (0-Infinito)	16.278,05 (1.246,6)	15.255,84 (1.272,5)
AUC (0-Último)	14.446,10 (1.292,0)	13.162,96 (1.340,6)
Cmax (pg/ml)	229,87 (19,29)	214,47 (17,92)
T ½ Elim. (horas)	30,53 (2,80)	
Tmax (horas)	67,02 (3,14)	

La Tabla 13 proporciona un resumen de concentraciones plasmáticas medias de buprenorfina para el Ejemplo

Comparativo E:

TABLA 13			
HORA	CONC. PLASMÁTICA MEDIA (pg/ml)	DEV. ESTÁND.	CV %
3	1,63	7,29	447,21
6	19,61	33,28	169,70
9	29,09	44,04	151,40
12	44,43	56,91	128,09
16	59,77	66,25	110,86
24	110,49	98,86	89,48
30	107,58	86,83	80,71
36	116,36	83,01	71,34
48	154,35	83,40	54,03
60	151,22	90,70	59,98
72	145,20	62,84	43,28
84	106,91	38,86	36,35
96	82,61	34,87	42,21
108	44,83	26,74	59,65
120	29,68	24,26	81,73
132	22,52	24,42	108,44
144	9,24	17,28	186,93

La Tabla 14 proporciona un resumen de los parámetros farmacocinéticos para el Ejemplo Comparativo E:

TABLA 14		
PARÁMETRO	MEDIA ARITMÉTICA (SE)	MEDIA GEOMÉTRICA (SE)
AUC (0-Infinito)	13.450,96 (1.326,8)	12.315,56 (1.142,0)
AUC (0-Último)	12.026,65 (1.318,7)	10.796,23 (1.110,3)
Cmax (pg/ml)	199,10 (17,50)	186,49 (14,69)
T ½ Elim. (horas)	25,82 (1,51)	
Tmax (horas)	68,26 (3,18)	

La Tabla 15 proporciona un resumen de las concentraciones plasmáticas medias de buprenorfina para el Ejemplo Comparativo F:

TABLA 15			
HORA	CONC. PLASMÁTICA MEDIA (pg/ml)	DEV. ESTÁND.	CV %
3	5,23	13,21	252,44
6	34,49	555,11	159,80
9	58,67	91,17	155,40
12	94,52	111,07	117,51
16	137,07	118,65	86,56
24	195,58	148,53	75,94
30	201,51	142,24	70,59
36	229,52	154,25	67,20
48	283,35	124,06	43,78
60	314,17	173,81	55,32
72	306,60	124,57	40,63
84	209,66	62,84	29,97
96	143,30	43,88	30,62
108	113,53	70,33	61,95
120	78,71	37,46	47,59
132	75,29	47,92	63,64
144	44,45	32,26	72,57

La Tabla 16 proporciona un resumen de los parámetros farmacocinéticos corregidos según la dosis para el Ejemplo Comparativo F. Los valores se calculan basándose en un valor Cmax el cual es la mitad del valor obtenido real:

TABLA 16		
PARÁMETRO	MEDIA ARITMÉTICA (SE)	MEDIA GEOMÉTRICA (SE)
AUC (0-Infinito)	14.761,59 (1.469,7)	13.540,78 (1.228,3)
AUC (0-Último)	12.558,04 (1.313,9)	11.456,76 (1.067,0)
Cmax (pg/ml)	191,84 (16,93)	179,60 (14,23)
T ½ Elim. (horas)	26,59 (1,52)	
Tmax (horas)	72,37 (1,89)	

La Tabla 17 proporciona un resumen de los residuos del parche de buprenorfina para cada uno de los Ejemplos Comparativos D a F:

TABLA 17			
RESUMEN DE RESIDUOS DEL PARCHE DE BUPRENORFINA			
	Ej. D	Ej. F	Ej. E
CANTIDAD QUE QUEDA EN EL PARCHE (mg)			
N	27	27	52
MEDIA	8,76	18,31	4,75
SE	0,07	0,15	0,03
% LIBERADO (ENSAYO)			
N	27	27	52
MEDIA	12,31	10,84	8,43
SE	0,67	0,73	0,53

En las Figuras 9 a 11, respectivamente se representan los resultados farmacocinéticos (concentración en pg/ml con respecto a horas) para los Ejemplos Comparativos D a F. En las Figuras 12 a 14 se representan, respectivamente, los resultados farmacodinámicos (variables PD (VAS)) para los Ejemplos Comparativos A a C.

Conclusiones

Para interpretar fácilmente los resultados obtenidos comparando el método de la presente invención con los Ejemplos Comparativos, se proporcionan las siguientes tablas.

La Tabla 18 proporciona una comparación directa de las concentraciones plasmáticas obtenidas a partir del Ejemplo 1 (un parche de buprenorfina de 10 mg mantenido en contacto con la piel de los sujetos durante 7 días) con el Ejemplo Comparativo A (un parche de buprenorfina de 20 mg que se deja en la piel de los sujetos durante solamente 3 días, a continuación se retira) y con el Ejemplo Comparativo C (tres aplicaciones secuenciales de un parche de buprenorfina de 20 mg que se deja sobre la piel de los sujetos durante solo 3 días, a continuación se retira). Para comparar las concentraciones plasmáticas, las concentraciones plasmáticas de los Ejemplos Comparativos A y C se presentan también en el 50 % del valor de las concentraciones para cada intervalo de tiempo:

TABLA 18 COMPARACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS					
HORA/(DÍA)	Ej. 1	EJEMPLO COMPARATIVO C		EJEMPLO COMPARATIVO A	
	MEDIA	MEDIA	MEDIA (1/2 DOSIS)	MEDIA	MEDIA (1/2 DOSIS)
24 (1)	58,94	218,57	109,29	175,58	87,79
48 (2)	104,69	265,04	132,52	251,10	125,55
72 (3)	130,55	306,02	153,01	286,50	143,25
96 (4)	146,70	269,91	134,96	90,75	45,38
120 (5)	136,22	310,27	155,14	44,85	22,43
144 (6)	115,23	305,99	153,00	29,14	14,57
168 (7)	102,00	340,71	170,36		
192 (8)		395,95	197,98		

Los datos presentados en la Tabla 18 muestran que, sorprendentemente, en el Ejemplo 1 (el parche permaneció sobre la piel durante 7 días) había presentes niveles plasmáticos eficaces para proporcionar analgesia incluso 7 días después de la aplicación del parche; mientras que en el Ejemplo Comparativo A (el parche se retiró después de 3 días), los niveles sanguíneos cayeron drásticamente una vez que se retiró el parche, de tal manera que no mucho tiempo después de la retirada del parche se produjeron niveles plasmáticos que serían indicativos de un tratamiento ineficaz para la dosificación de buprenorfina. Por otro lado, volviendo al Ejemplo Comparativo C, se pone de manifiesto que los niveles plasmáticos obtenidos a partir de la administración secuencial de 3 días del parche de buprenorfina dieron como resultado incrementos significativos de los niveles de Cmax durante cada intervalo de dosificación diario. Este hecho queda confirmado por la gráfica de concentración plasmática en relación con el tiempo correspondiente al Ejemplo Comparativo C, proporcionada en la Figura 3. Por el contrario, el nivel plasmático para el Ejemplo 1 permaneció sustancialmente al mismo nivel durante la ventana de tiempo de entre 72 horas y 168 horas después de la aplicación del parche. Los resultados indican que el método descrito en la presente tiene la ventaja sorprendente de reducir las concentraciones plasmáticas totales de buprenorfina requeridas para permitir que los pacientes experimenten una analgesia eficaz. Además, mediante la comparación de los resultados VAS representados gráficamente para el Ejemplo 1 con el Ejemplo Comparativo C, se pone de manifiesto que los efectos secundarios se redujeron significativamente según el método del Ejemplo 1, durante el intervalo de dosificación de 7 días. A partir de la invención se obtienen otras ventajas con respecto a modos de administración que no sean por vía transdérmica en los que se pueden evitar los picos elevados de concentración plasmática obtenidos en la técnica anterior, por ejemplo, a través de dosificación intravenosa. Por ejemplo, en el Ejemplo Comparativo B, se obtuvo una Cmax superior a aproximadamente 30.000 pg/ml.

La Tabla 19 proporciona una comparación directa de las concentraciones plasmáticas del Ejemplo 1 (un parche de buprenorfina de 10 mg mantenido en contacto con la piel de los sujetos durante 7 días) con el Ejemplo Comparativo D (el mismo parche de buprenorfina de 10 mg que se deja sobre la piel de los sujetos durante solamente 3 días, a continuación se retira) y con el Ejemplo Comparativo E (dos parches de buprenorfina de 5 mg que se dejan sobre la piel de los sujetos durante solamente 3 días, a continuación se retiran):

TABLA 19

COMPARACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS (PG/ML)

Horas	Ej. 1	Ej. D	Ej. E
(Post-Aplicación)	CONC. MEDIA	CONC. MEDIA	CONC. MEDIA
3		1,92	1,63
6	1,76	22,69	19,61
9		38,54	29,09
12	18,47	59,22	44,43
16		89,85	59,77
24	58,94	128,70	110,49
30	67,69	125,99	107,58
36	82,44	143,07	116,36
48	104,69	196,72	154,35
60	112,93	182,72	151,22
72	130,55	169,95	145,20
84	129,03	122,19	106,91
96	146,70	83,30	82,61
108	135,49	55,09	44,83
120	136,22	41,63	29,68

132	124,78	27,14	22,52
144	115,23	17,54	9,24

Los resultados representados en la Tabla 19 confirman que el método según la presente invención proporciona niveles plasmáticos eficaces durante el periodo de 7 días; mientras que si el parche (o parches) que contiene la misma dosis se retira después de 3 días, los niveles plasmáticos de buprenorfina caen bruscamente durante el siguiente intervalo de 24 horas a niveles que serían indicativos de un tratamiento ineficaz para la dosificación de buprenorfina. Este resultado es sorprendente teniendo en cuenta el hecho de que los parches están diseñados para proporcionar niveles analgésicos eficaces de buprenorfina solamente durante un periodo de 3 días – estos parches no están diseñados para proporcionar niveles plasmáticos eficaces de buprenorfina durante un periodo de tiempo sustancialmente mayor. (Debe indicarse que los niveles plasmáticos medios absolutos del Ejemplo 1 y los Ejemplos Comparativos no son comparables directamente ya que estos resultados se extraen de estudios diferentes que implican sujetos diferentes, etc.).

Se ponen de manifiesto otros resultados sorprendentes a partir de los datos proporcionados en la siguiente Tabla 20, que compara la cantidad de buprenorfina que queda en los dispositivos de administración transdérmica del Ejemplo 1 con ciertos Ejemplos Comparativos, así como sus velocidades de liberación relativas:

TABLA 20

VELOCIDADES DE LIBERACIÓN DEL PARCHE DE BUPRENORFINA

Potencia del parche	Ejemplo	cant. acum. liberada [mg]	RR [mg/parche/día] aplic. de 3 días	RR [mg/parche/día] aplic. de 7 días	RR_{norm} [mg/cm^2/día]
5 MG	E	0,44 mg	0,146	--	0,0234
10 MG	D	1,23 mg	0,410	--	0,0328
20 MG	F	2,52 mg	0,742	--	0,0297
20 MG	A, C	3,21 mg	1,090	--	0,0437
10 MG	1	1,40 mg	--	0,200	0,0160
RR = velocidad de liberación relativa					

La cantidad total de buprenorfina liberada para el Ejemplo 1 (1,40 mg) se puede expresar como 0,2 mg de buprenorfina administrada por día, cuando se promedia durante el intervalo de dosificación de siete días. Por contraposición, el Ejemplo Comparativo E (mismo parche durante 3 días) liberó un total de 1,23 mg, lo cual se puede expresar como 0,41 mg de buprenorfina administrada por día. Comparando la cantidad acumulada liberada para el Ejemplo 1 con respecto al Ejemplo Comparativo D, puede observarse que la presente invención da como resultado la mitad de la dosis (mg/parche/día) que se administraría basándose en la metodología de la técnica anterior. Además, se pone de manifiesto que prácticamente la totalidad de la dosis de buprenorfina para el Ejemplo 1 se libera durante las primeras 72 horas (3 días) – 1,23 mg liberados desde el parche de 10 mg durante 3 días es el 87,86% de los 1,4 mg liberados desde el mismo parche durante 7 días. Es sorprendente que la analgesia se pueda mantener, dada la cantidad tan baja de buprenorfina liberada desde el parche de 10 mg durante el intervalo de dosificación de entre 72 y 168 horas.

Además, los resultados indican que durante las primeras 72 horas la buprenorfina se libera sustancialmente según una cinética de primer orden, mientras que durante el periodo de tiempo de entre 72 y 168 horas después de la administración, la buprenorfina se libera sustancialmente según una cinética de orden cero. Esto se confirma a partir de la curva de concentración plasmática proporcionada para el Ejemplo 1 de la Figura 1. De este modo, durante las primeras 72 horas después de la administración de acuerdo con la invención, se obtiene una velocidad de liberación relativa de 17,1 ug/hora (1,23 mg dividido por 72 horas); mientras que entre las 72 y 168 horas después de la administración de acuerdo con la invención, la velocidad de liberación relativa se puede reducir hasta solamente 1,77 ug/hora (1,40 mg menos 1,23 mg = 0,17 mg dividido por 96 horas) aunque manteniendo niveles analgésicos eficaces de buprenorfina en pacientes humanos.

La invención se describe además por medio de los siguientes párrafos numerados:

1. Uso de buprenorfina en la preparación de un medicamento para un método de tratamiento eficaz de dolor en humanos, que comprende aplicar un dispositivo de administración transdérmica que contiene buprenorfina como ingrediente activo sobre la piel de pacientes que proporcionan una velocidad de liberación de primer orden de buprenorfina durante un intervalo de dosificación de tres días, de tal manera que se logra una concentración plasmática máxima de entre aproximadamente 20 pg/ml y aproximadamente 1.052 pg/ml, y mantener dicho dispositivo de administración transdérmica sobre la piel de los pacientes durante por lo menos un intervalo de dosificación adicional de dos días durante el cual dicho dispositivo de administración transdérmica proporciona una cinética de orden sustancialmente cero, de tal manera que los pacientes experimentan analgesia durante la totalidad del intervalo de dosificación adicional de por lo menos dos días.

2. Uso de buprenorfina en la preparación de un medicamento para un método de tratamiento eficaz del dolor en humanos, que comprende administrar buprenorfina a pacientes humanos de una manera tal que se logran las siguientes concentraciones plasmáticas medias durante un intervalo de dosificación de 72 horas:

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 113 pg/ml aproximadamente a las 6 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 296 pg/ml aproximadamente a las 12 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 7 y aproximadamente 644 pg/ml aproximadamente a las 24 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 13 y aproximadamente 753 pg/ml aproximadamente a las 36 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 16 y aproximadamente 984 pg/ml aproximadamente a las 48 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 984 pg/ml aproximadamente a las 60 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 1.052 pg/ml aproximadamente a las 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y

a continuación administrar la buprenorfina de tal manera que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen entre aproximadamente 19 y aproximadamente 1.052 pg/ml durante por lo menos las siguientes 48 horas.

3. Medicamento del párrafo 2, que comprende además administrar la buprenorfina de una manera tal que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen de la manera siguiente:

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 23 y aproximadamente 1.052 pg/ml aproximadamente a las 96 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 23 y aproximadamente 1.052 pg/ml aproximadamente a las 120 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 22 y aproximadamente 970 pg/ml aproximadamente a las 144 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 19 y aproximadamente 841 pg/ml aproximadamente a las 168 horas después del inicio del intervalo de dosificación.

4. Medicamento del párrafo 2, que se administra a pacientes humanos de una manera tal que se logran las siguientes concentraciones plasmáticas medias durante un intervalo de dosificación de 72 horas:

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 28 pg/ml aproximadamente a las 6 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 14 y aproximadamente 74 pg/ml aproximadamente a las 12 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 30 y aproximadamente 161 pg/ml aproximadamente a las 24 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 51 y aproximadamente 188 pg/ml aproximadamente a las 36 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 62 y aproximadamente 246 pg/ml aproximadamente a las 48 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 79 y aproximadamente 246 pg/ml aproximadamente a las 60 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 85 y aproximadamente 263 pg/ml aproximadamente a las 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y

a continuación administrar la buprenorfina de una manera tal que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen entre aproximadamente 77 y aproximadamente 263 pg/ml durante por lo menos las siguientes 48 horas.

5. Medicamento del párrafo 4, que comprende además administrar la buprenorfina de una manera tal que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen de la manera siguiente:

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 92 y aproximadamente 263 pg/ml aproximadamente a las 96 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 94 y aproximadamente 263 pg/ml aproximadamente a las 120 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 86 y aproximadamente 243 pg/ml aproximadamente a las 144 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 77 y aproximadamente 210 pg/ml aproximadamente a las 168 horas después del inicio del intervalo de dosificación.

6. Medicamento del párrafo 2, que se administra a pacientes humanos de una manera tal que se logran las siguientes concentraciones plasmáticas medias durante un intervalo de dosificación de 72 horas:

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 7 pg/ml aproximadamente a las 6 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 19 pg/ml aproximadamente a las 12 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 7 y aproximadamente 40 pg/ml aproximadamente a las 24 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 13 y aproximadamente 47 pg/ml aproximadamente a las 36 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 16 y aproximadamente 62 pg/ml aproximadamente a las 48 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 62 pg/ml aproximadamente a las 60 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 21 y aproximadamente 66 pg/ml aproximadamente a las 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y

a continuación administrar la buprenorfina de una manera tal que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen entre aproximadamente 19 y aproximadamente 66 pg/ml durante por lo menos las siguientes 48 horas.

7. Medicamento del párrafo 6, que comprende además administrar la buprenorfina de una manera tal que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen de la forma siguiente:

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 23 y aproximadamente 66 pg/ml aproximadamente a las 96 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 23 y aproximadamente 66 pg/ml aproximadamente a las 120 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 22 y aproximadamente 61 pg/ml aproximadamente a las 144 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 19 y aproximadamente 53 pg/ml aproximadamente a las 168 horas después del inicio del intervalo de dosificación.

8. Medicamento del párrafo 2, que se administra a pacientes humanos de una manera tal que se logran las siguientes concentraciones plasmáticas medias durante un intervalo de dosificación de 72 horas:

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 14 pg/ml aproximadamente a las 6 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 7 y aproximadamente 37 pg/ml aproximadamente a las 12 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 80 pg/ml aproximadamente a las 24 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 25 y aproximadamente 94 pg/ml aproximadamente a las 36 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 31 y aproximadamente 123 pg/ml aproximadamente a las 48 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 40 y aproximadamente 123 pg/ml aproximadamente a las 60 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 42 y aproximadamente 132 pg/ml aproximadamente a las 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y

a continuación administrar la buprenorfina de una manera tal que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen entre aproximadamente 38 y aproximadamente 132 pg/ml durante por lo menos las siguientes 48 horas.

9. Medicamento del párrafo 8, que comprende además administrar la buprenorfina de una manera tal que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen de la forma siguiente:

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 46 y aproximadamente 132 pg/ml aproximadamente a las 96 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 47 y aproximadamente 132 pg/ml aproximadamente a las 120 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 43 y aproximadamente 121 pg/ml aproximadamente a las 144 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 38 y aproximadamente 105 pg/ml aproximadamente a las 168 horas después del inicio del intervalo de dosificación.

10. Medicamento del párrafo 2, que se administra a pacientes humanos de tal manera que se logran las siguientes concentraciones plasmáticas medias durante un intervalo de dosificación de 72 horas:

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 57 pg/ml aproximadamente a las 6 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 28 y aproximadamente 148 pg/ml aproximadamente a las 12 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 59 y aproximadamente 322 pg/ml aproximadamente a las 24 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 102 y aproximadamente 377 pg/ml aproximadamente a las 36 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 124 y aproximadamente 492 pg/ml aproximadamente a las 48 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 159 y aproximadamente 492 pg/ml aproximadamente a las 60 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 169 y aproximadamente 526 pg/ml aproximadamente a las 60 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

a continuación administrar la buprenorfina de una manera tal que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen entre aproximadamente 153 y aproximadamente 526 pg/ml durante por lo menos las siguientes 48 horas.

11. Medicamento del párrafo 10, que comprende además administrar la buprenorfina de una manera tal que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen de la manera siguiente:

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 184 y aproximadamente 526 pg/ml aproximadamente a las 96 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 187 y aproximadamente 526 pg/ml aproximadamente a las 120 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 173 y aproximadamente 485 pg/ml aproximadamente a las 144 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 153 y aproximadamente 420 pg/ml aproximadamente a las 168 horas después del inicio del intervalo de dosificación.

12. Medicamento del párrafo 2, que se administra a pacientes humanos de una manera tal que se logran las siguientes concentraciones plasmáticas medias durante un intervalo de dosificación de 72 horas:

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 85 pg/ml aproximadamente a las 6 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 42 y aproximadamente 222 pg/ml aproximadamente a las 12 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 89 y aproximadamente 483 pg/ml aproximadamente a las 24 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 152 y aproximadamente 565 pg/ml aproximadamente a las 36 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 186 y aproximadamente 738 pg/ml aproximadamente a las 48 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 238 y aproximadamente 738 pg/ml aproximadamente a las 60 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 254 y aproximadamente 789 pg/ml aproximadamente a las 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

a continuación administrar la buprenorfina de una manera tal que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen entre aproximadamente 230 y aproximadamente 789 pg/ml durante por lo menos las siguientes 48 horas.

13. Medicamento del párrafo 12, que comprende además administrar la buprenorfina de una manera tal que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen de la manera siguiente:

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 276 y aproximadamente 789 pg/ml aproximadamente a las 96 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 281 y aproximadamente 789 pg/ml aproximadamente a las 120 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 259 y aproximadamente 727 pg/ml aproximadamente a las 144 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 230 y aproximadamente 630 pg/ml aproximadamente a las 168 horas después del inicio del intervalo de dosificación.

14. Medicamento del párrafo 2, que se administra a pacientes humanos de una manera tal que se logran las siguientes concentraciones plasmáticas medias durante un intervalo de dosificación de 72 horas:

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 113 pg/ml aproximadamente a las 6 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 55 y aproximadamente 296 pg/ml aproximadamente a las 12 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 118 y aproximadamente 644 pg/ml aproximadamente a las 24 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 203 y aproximadamente 753 pg/ml aproximadamente a las 36 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 247 y aproximadamente 984 pg/ml aproximadamente a las 48 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 317 y aproximadamente 984 pg/ml aproximadamente a las 60 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 339 y aproximadamente 1.052 pg/ml aproximadamente a las 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y

a continuación administrar la buprenorfina de una manera tal que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen entre aproximadamente 306 y aproximadamente 1.052 pg/ml durante por lo menos las siguientes 48 horas.

15. Medicamento del párrafo 14, que comprende además administrar la buprenorfina de una manera tal que las concentraciones plasmáticas medias se mantienen de la forma siguiente:

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 369 y aproximadamente 1.052 pg/ml aproximadamente a las 96 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 374 y aproximadamente 1.052 pg/ml aproximadamente a las 120 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 346 y aproximadamente 970 pg/ml aproximadamente a las 144 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre aproximadamente 306 y aproximadamente 841 pg/ml aproximadamente a las 168 horas después del inicio del intervalo de dosificación.

16. Uso de buprenorfina en la preparación de un medicamento para un método de tratamiento eficaz del dolor en humanos, que comprende administrar buprenorfina transdérmicamente a pacientes humanos de tal manera que se logran velocidades de liberación relativas medias durante un intervalo de dosificación de la forma siguiente:

una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 3 ug/hora y aproximadamente 86 ug/hora desde el inicio del intervalo de dosificación hasta aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y

una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 0,3 ug/hora y aproximadamente 9 ug/hora desde aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta el final del intervalo de dosificación.

17. Medicamento del párrafo 16, en el que las velocidades de liberación relativas medias logradas durante el intervalo de dosificación son las siguientes:

una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 3 ug/hora y aproximadamente 5 ug/hora desde el inicio del intervalo de dosificación hasta aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y

una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 0,3 ug/hora y aproximadamente 0,6 ug/hora desde aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta el final del intervalo de dosificación.

18. Medicamento del párrafo 16, en el que las velocidades de liberación relativas medias logradas durante el intervalo de dosificación son las siguientes:

una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 6 ug/hora y aproximadamente 11 ug/hora desde el inicio del intervalo de dosificación hasta aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y

una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 0,7 ug/hora y aproximadamente 1 ug/hora desde aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta el final del intervalo de dosificación.

19. Medicamento del párrafo 16, en el que las velocidades de liberación relativas medias logradas durante el intervalo de dosificación son las siguientes:

una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 13 ug/hora y aproximadamente 21 ug/hora desde el inicio del intervalo de dosificación hasta aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y

una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 1 ug/hora y aproximadamente 2 ug/hora desde aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta el final del intervalo de dosificación.

20. Medicamento del párrafo 16, en el que las velocidades de liberación relativas medias logradas durante el intervalo de dosificación son las siguientes:

una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 26 ug/hora y aproximadamente 43 ug/hora desde el inicio del intervalo de dosificación hasta aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y

una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 3 ug/hora y aproximadamente 4 ug/hora desde aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta el final del intervalo de dosificación.

21. Medicamento del párrafo 16, en el que las velocidades de liberación relativas medias logradas durante el intervalo de dosificación son las siguientes:

una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 39 ug/hora y aproximadamente 64 ug/hora desde el inicio del intervalo de dosificación hasta aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y

una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 4 ug/hora y aproximadamente 7 ug/hora desde aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta el final del intervalo de dosificación.

22. Medicamento del párrafo 16, en el que las velocidades de liberación relativas medias logradas durante el intervalo de dosificación son las siguientes:

una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 51 ug/hora y aproximadamente 86 ug/hora desde el inicio del intervalo de dosificación hasta aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y

una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 5 ug/hora y aproximadamente 9 ug/hora desde aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta el final del intervalo de dosificación.

23. Uso de buprenorfina en la preparación de un medicamento para un método de tratamiento eficaz del dolor en humanos, que comprende aplicar un dispositivo de administración transdérmica que contiene buprenorfina como ingrediente activo sobre la piel de pacientes, el cual libera buprenorfina de una manera indicativa de una farmacocinética de primer orden durante un primer intervalo de dosificación de tres días, de tal modo que se logra una concentración plasmática media de entre aproximadamente 21 y aproximadamente 1.052 pg/ml aproximadamente 72 horas después de la aplicación de dicho dispositivo de administración transdérmica; y mantener dicho dispositivo de administración transdérmica sobre la piel de los pacientes durante por lo menos un intervalo adicional de dosificación de dos días durante el cual dicho dispositivo de administración transdérmica libera buprenorfina de una manera indicativa de una farmacocinética de orden cero, de tal modo que se mantiene una velocidad de liberación relativa media de entre aproximadamente 0,3 µg/hora y aproximadamente 9 µg/hora durante dicho intervalo de dosificación adicional de por lo menos dos días y los pacientes experimentan analgesia durante la totalidad del intervalo de dosificación adicional de por lo menos dos días.

24. Medicamento del párrafo 23, en el que la concentración plasmática media lograda aproximadamente a las 72 horas después de la aplicación de dicho dispositivo de administración transdérmica está entre aproximadamente 85 y aproximadamente 263 pg/ml; y la velocidad de liberación relativa media mantenida durante dicho intervalo de dosificación adicional de por lo menos dos días está entre aproximadamente 13 µg/hora y aproximadamente 21 µg/hora.

25. Medicamento del párrafo 23, en el que la concentración plasmática media lograda aproximadamente a las 72 horas después de la aplicación de dicho dispositivo de administración transdérmica está entre aproximadamente 20 y aproximadamente 66 pg/ml;

y la velocidad de liberación relativa media mantenida durante dicho intervalo de dosificación adicional de por lo menos dos días está entre aproximadamente 0,3 µg/hora y aproximadamente 0,6 µg/hora.

26. Medicamento del párrafo 23, en el que la concentración plasmática media lograda aproximadamente a las 72 horas después de la aplicación de dicho dispositivo de administración transdérmica está entre aproximadamente 42 y aproximadamente 132 pg/ml;

y la velocidad de liberación relativa media mantenida durante dicho intervalo de dosificación adicional de por lo menos dos días está entre aproximadamente 0,7 µg/hora y aproximadamente 1 µg/hora.

27. Medicamento del párrafo 23, en el que la concentración plasmática media lograda aproximadamente a las 72 horas después de la aplicación de dicho dispositivo de administración transdérmica está entre aproximadamente 169 y aproximadamente 526 pg/ml;

y la velocidad de liberación relativa media mantenida durante dicho intervalo de dosificación adicional de por lo menos dos días está entre aproximadamente 2 µg/hora y aproximadamente 4 µg/hora.

28. Medicamento del párrafo 23, en el que la concentración plasmática media lograda aproximadamente a las 72 horas después de la aplicación de dicho dispositivo de administración transdérmica está entre aproximadamente 254 y aproximadamente 789 pg/ml;

y la velocidad de liberación relativa media mantenida durante dicho intervalo de dosificación adicional de por lo menos dos días está entre aproximadamente 4 µg/hora y aproximadamente 7 µg/hora.

29. Medicamento del párrafo 23, en el que la concentración plasmática media lograda aproximadamente a las 72 horas después de la aplicación de dicho dispositivo de administración transdérmica está entre aproximadamente 339 y aproximadamente 1.052 pg/ml;

y la velocidad de liberación relativa media mantenida durante dicho intervalo de dosificación adicional de por lo menos dos días está entre aproximadamente 5 µg/hora y aproximadamente 9 µg/hora.

30. Medicamento de los párrafos 1 a 22, que se selecciona del grupo consistente en formulación farmacéutica transdérmica, de infusión continua, y una mezcla de formulaciones farmacéuticas transdérmica y de infusión continua.

31. Medicamento de los párrafos 1 a 29, en el que dicho medicamento es un dispositivo de administración transdérmica aplicado a la piel de un paciente, y dicho dispositivo de administración transdérmica se mantiene en contacto con la piel del paciente durante por lo menos 5 días.

32. Medicamento del párrafo 31, en el que, al final del intervalo de dosificación, el dispositivo de administración transdérmica contiene entre aproximadamente el 68% y aproximadamente el 95% de la buprenorfina.

33. Medicamento del párrafo 31, en el que la Tmas se produce entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5 días después de la aplicación de dicho sistema de administración transdérmica.

34. Uso de buprenorfina en la preparación de un medicamento para un método de tratamiento de pacientes humanos que padecen adicción a opioides, mediante la aplicación de un dispositivo de administración transdérmica que contiene buprenorfina, sobre la piel del paciente y el mantenimiento del dispositivo de administración transdérmica en contacto con la piel durante un intervalo de dosificación de 3 días, conteniendo el dispositivo de administración transdérmica una cantidad de buprenorfina suficiente para mantener una velocidad de liberación relativa adecuada con el fin de proporcionar una concentración plasmática de entre aproximadamente 1.000 pg/ml y aproximadamente 10.000 pg/ml al final de dicho intervalo de dosificación de 3 días, y manteniéndose el dispositivo de administración transdérmica en contacto con la piel del paciente durante entre por lo menos 2 y aproximadamente 5 días adicionales más allá de dicho intervalo de dosificación de 3 días, de tal modo que el paciente continúa recibiendo un tratamiento eficaz para la adicción a los opioides desde dicho dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina durante dicho intervalo de dosificación.

35. Medicamento del párrafo 34, en el que la concentración plasmática lograda al final de dicho intervalo de dosificación de 3 días está entre aproximadamente 5.000 pg/ml y aproximadamente 8.000 pg/ml.

36. Uso de buprenorfina en la preparación de un medicamento para un método de tratamiento de pacientes humanos que padecen dolor de moderado a severo, mediante la aplicación de un dispositivo de administración transdérmica que contiene buprenorfina, sobre la piel del paciente y el mantenimiento del dispositivo de administración transdérmica en contacto con la piel durante un intervalo de dosificación de 3 días, conteniendo el dispositivo de administración transdérmica una cantidad de buprenorfina suficiente para mantener una velocidad de liberación relativa adecuada con el fin de proporcionar una analgesia eficaz en el paciente durante aproximadamente solo 3 días, en donde el dispositivo de administración transdérmica se mantiene en contacto con la piel del paciente durante entre por

lo menos 2 y aproximadamente 6 días adicionales más allá de dicho intervalo de dosificación de 3 días, de tal modo que el paciente continúa experimentando una analgesia eficaz.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina que comprende una capa de matriz polimérica que contiene buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento del dolor en humanos durante un intervalo de dosificación de por lo menos 7 días, en donde el dispositivo de administración transdérmica comprende un 10% en peso de base de buprenorfina, entre un 10 y un 15% en peso de ácido levulínico, aproximadamente un 10% en peso de oleiloleato, entre un 55 y un 70% en peso de poliacrilato y entre un 0 y un 10% en peso de polivinilpirrolidona.

2. Dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina para uso de la reivindicación 1, en el que se logran las siguientes concentraciones plasmáticas medias:

una concentración plasmática media de entre 0,3 y 113 pg/ml aproximadamente a las 6 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre 3 y 296 pg/ml aproximadamente a las 12 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre 7 y 644 pg/ml aproximadamente a las 24 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre 13 y 753 pg/ml aproximadamente a las 36 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre 16 y 984 pg/ml aproximadamente a las 48 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre 20 y 984 pg/ml aproximadamente a las 60 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre 20 y 1.052 pg/ml aproximadamente a las 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y

a continuación una concentración plasmática media entre 19 y 1.052 pg/ml durante por lo menos las siguientes 48 horas.

3. Dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina para uso de la reivindicación 2, en el que además las concentraciones plasmáticas medias son las siguientes:

una concentración plasmática media de entre 23 y 1.052 pg/ml aproximadamente a las 96 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre 23 y 1.052 pg/ml aproximadamente a las 120 horas después del inicio del intervalo de dosificación;

una concentración plasmática media de entre 22 y 970 pg/ml aproximadamente a las 144 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y

una concentración plasmática media de entre 19 y 841 pg/ml aproximadamente a las 168 horas después del inicio del intervalo de dosificación.

4. Dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina para uso de la reivindicación 1, en el que las velocidades de liberación relativas medias logradas durante el intervalo de dosificación son las siguientes:

una velocidad de liberación relativa media de entre 3 ug/hora y 5 ug/hora desde el inicio del intervalo de dosificación hasta aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación; y

una velocidad de liberación relativa media de entre 0,3 ug/hora y 0,6 ug/hora desde aproximadamente 72 horas después del inicio del intervalo de dosificación hasta el final del intervalo de dosificación.

5. Dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina para uso de la reivindicación 1, en el que, al final del intervalo de dosificación, el dispositivo de administración transdérmica contiene entre el 68% y el 95% de la buprenorfina.

6. Dispositivo de administración transdérmica de buprenorfina para uso de la reivindicación 1, en el que la Tmax se produce entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5 días después de la aplicación de dicho sistema de administración transdérmica.

Figura 1

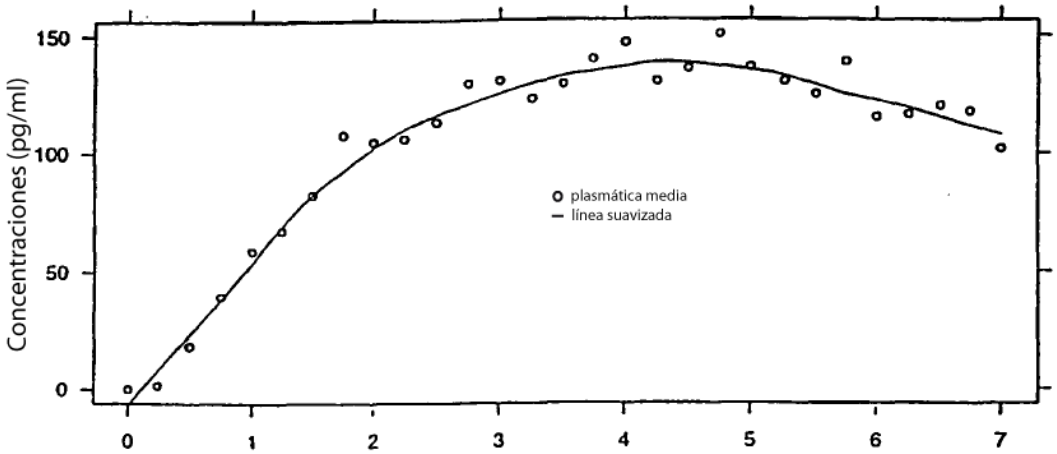


Figura 2

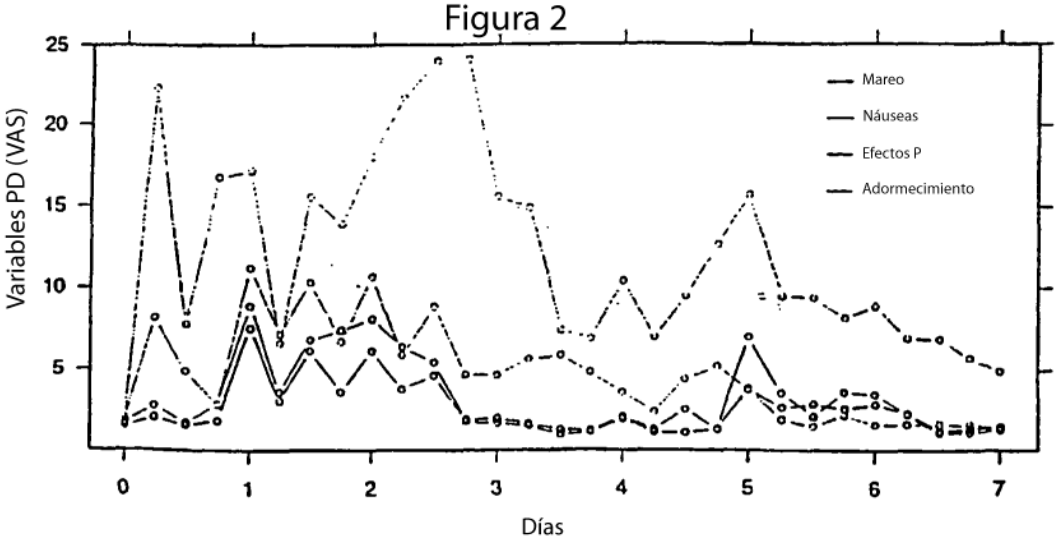


Figura 3

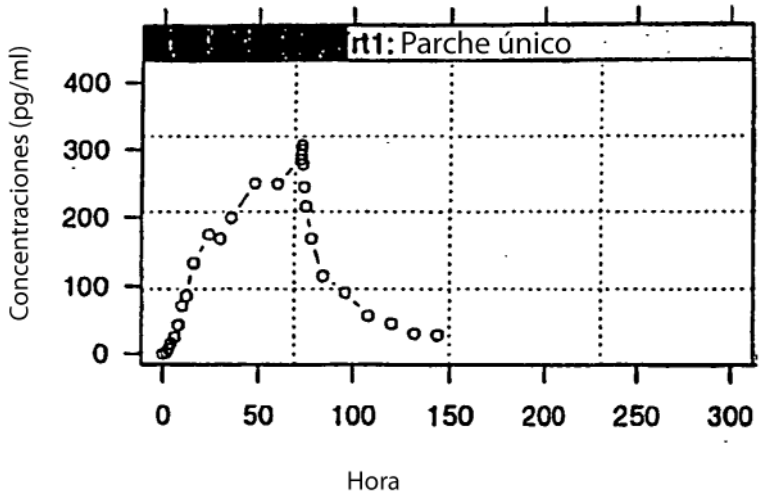


Figura 4

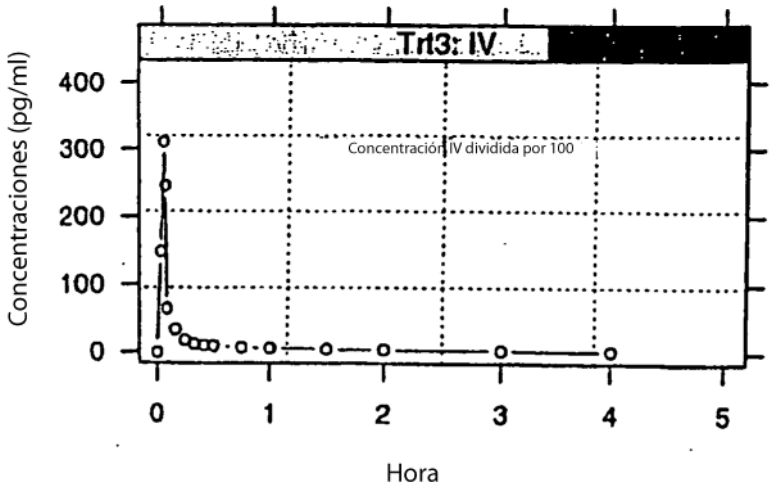
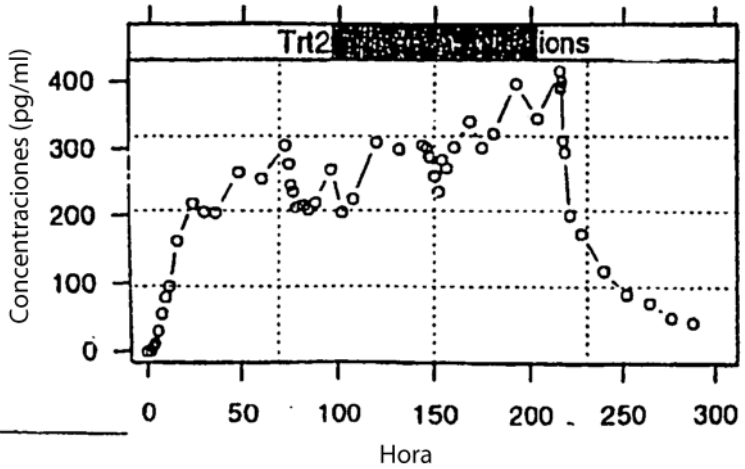


Figura 5



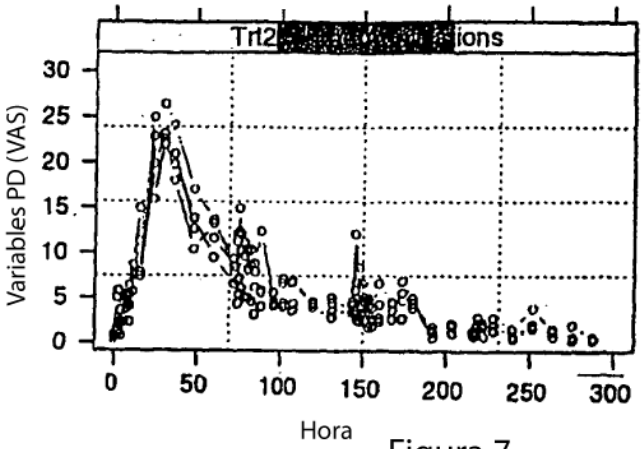


Figura 7

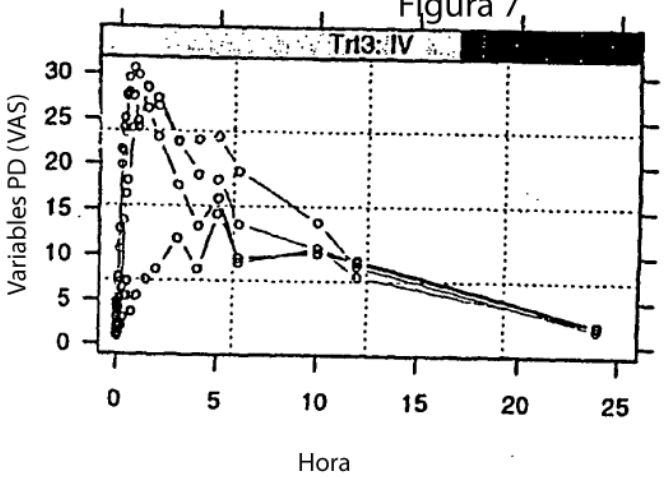
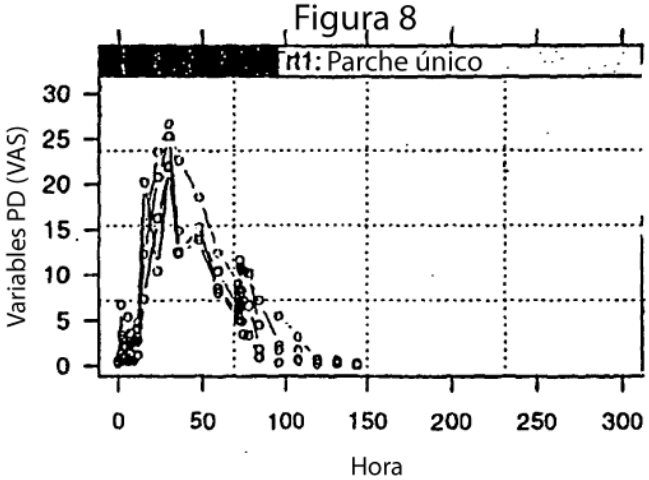


Figura 8



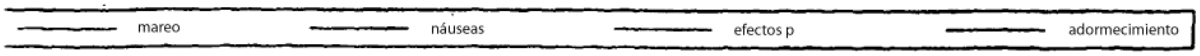


Figura 9

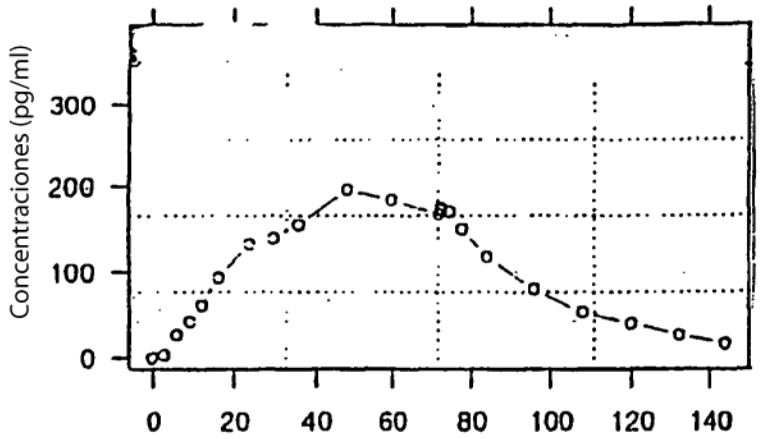


Figura 10

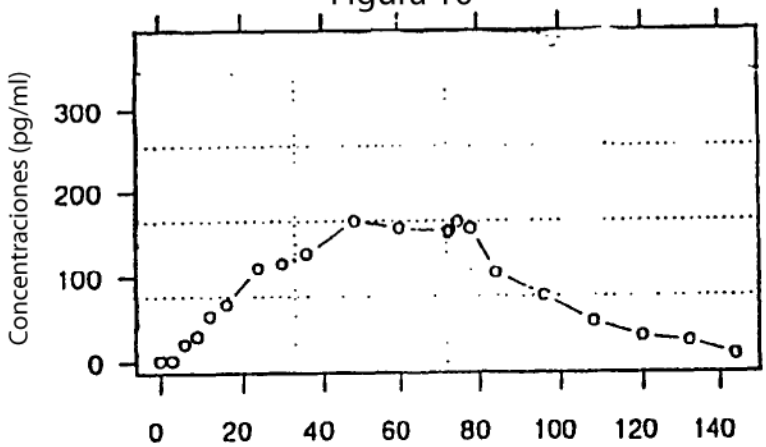
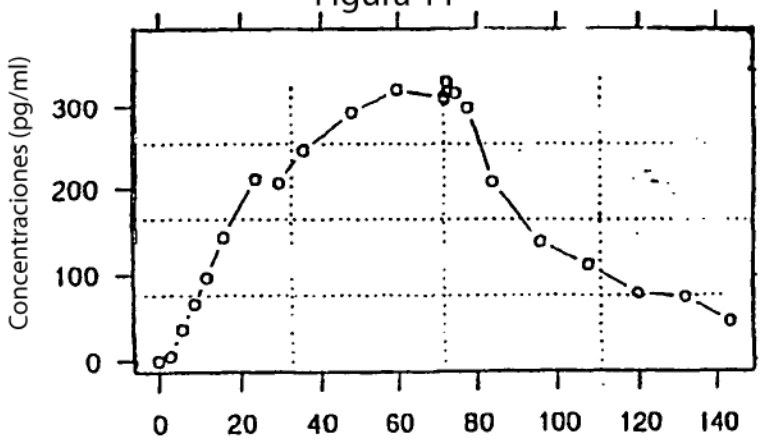


Figura 11



Hora

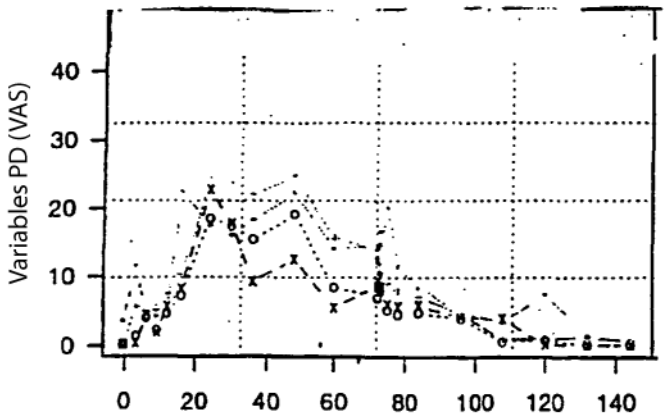


Figura 13

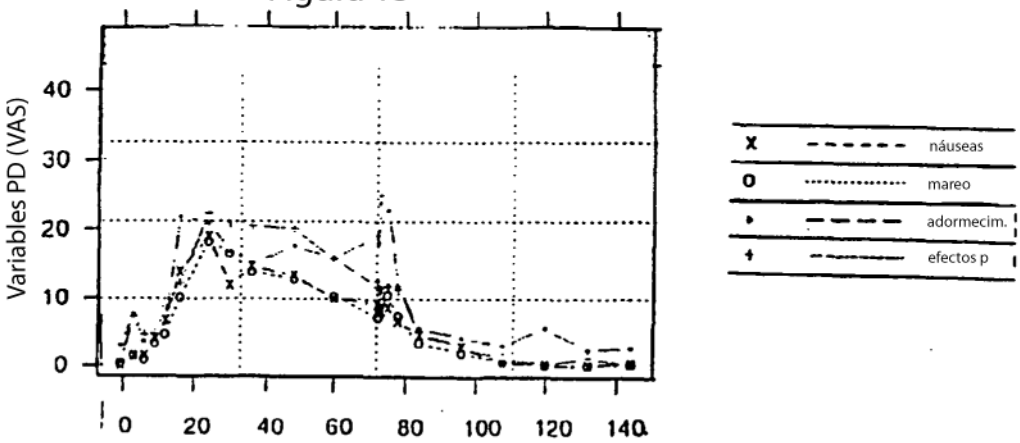
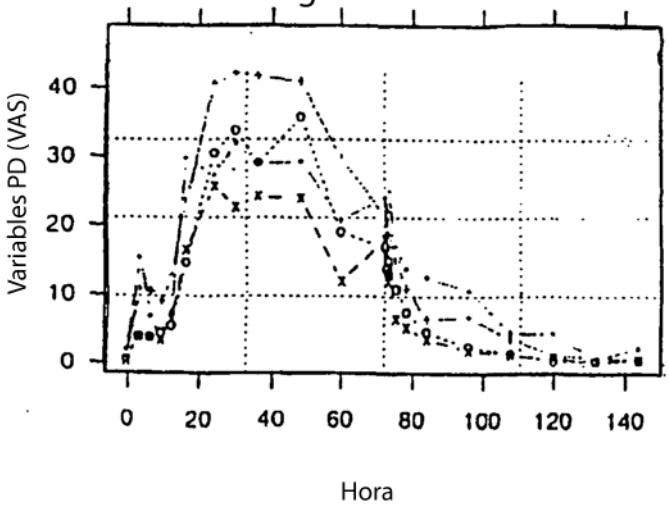



Figura 14