

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 115**

51 Int. Cl.:

C07D 489/02 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2007** **E 07814979 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015** **EP 2064215**

54 Título: **Profármacos de buprenorfina administrables por vía transdérmica y composiciones resistentes al consumo excesivo de los mismos**

30 Prioridad:

22.09.2006 US 826603 P

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

23.10.2015

73 Titular/es:

**ZYNERBA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
80 W. Lancaster Avenue Suite 300
Devon, PA 19333, US**

72 Inventor/es:

**STINCHCOMB, AUDRA LYNN;
GOLINSKI, MIROSLAW JERZY;
HAMMELL, DAND CARMEL y
HOWARD, JEFFERY LYNN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 549 115 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

Profármacos de buprenorfina administrables por vía transdérmica y composiciones resistentes al consumo excesivo de los mismos

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. N° de serie 60/826.603 presentada el 22 de septiembre de 2006.

Campo

- 10 En el presente documento, se describen agentes farmacéuticamente activos adecuados para la administración transdérmica a un mamífero, composiciones para la administración transdérmica de los agentes farmacéuticamente activos y procedimientos de uso de dichas composiciones para tratar y prevenir enfermedades y trastornos.

Antecedentes

El dolor es el síntoma sobre el que se informa con mayor frecuencia, y es un problema clínico común al que se enfrenta el profesional clínico. Millones de personas en Estados Unidos padecen dolor intenso que, de acuerdo con numerosos informes recientes, recibe crónicamente un tratamiento insuficiente e inadecuado.

- 15 Hace mucho tiempo que los opioides se reconocen como uno de los tratamientos más eficaces contra el dolor. Sin embargo, también tienen un alto potencial de consumo excesivo. De hecho, el consumo excesivo de opioides y narcóticos es el principal problema mundial relacionado con una tremenda lucha social y personal. Desde 1992, el coste económico previsto en Estados Unidos para el consumo de drogas y alcohol ha sido de 246 mil millones de dólares. La última Encuesta Nacional de Hogares sobre el Consumo de Drogas realizada por la Administración de Servicios de Consumo de Sustancias y Salud Mental de EE. UU. Informó, en julio de 2007, que casi uno de cada doce trabajadores a tiempo completo estadounidenses tiene problemas lo suficientemente graves con las drogas/el alcohol como para requerir tratamiento médico. La asistencia para la recuperación de drogadictos y alcohólicos con intervenciones farmacológicas ha demostrado ser útil.

- 25 Ciertos opioides, tales como la buprenorfina, el butorfanol, la dezocina, el meptazinol, la nalbufina y la pentazocina, tienen cualidades tanto agonistas como antagonistas. Por ejemplo, el principal efecto agonista/antagonista de la buprenorfina es a través de su unión a receptores μ -opioides y κ -opioides, actuando clínicamente como un agonista a dosis inferiores y como un antagonista a dosis superiores. La actividad agonista-antagonista doble de estos opioides les hace eficaces no solo en el tratamiento del dolor, sino también en la reducción de la gravedad de los síntomas de abstinencia experimentados cuando un exconsumidor comienza a eliminar el opioide y/o el alcohol. La buprenorfina está disponible actualmente como una forma de dosificación sublingual, tanto sola (Subutex®) como en combinación con la naloxona (Suboxone®) para el tratamiento del dolor y la dependencia de los opioides. Dado que se administran por vía sublingual, ambos tienen inconvenientes clínicamente relevantes. Por ejemplo, la necesidad de tomar múltiples dosis diarias, o incluso una sola dosis diaria, disminuye el cumplimiento del paciente. Además, la dosificación diaria y la diaria múltiple necesaria con las formas de dosificación sublinguales puede causar picos y valles más frecuentes y más extremos en la concentración en sangre-plasma de los medicamentos activos, aumentando así la posibilidad de que un paciente experimente tanto los efectos adversos asociados con las concentraciones superiores a la terapéutica como el alivio ineficaz asociado con las concentraciones inferiores a la terapéutica.

- 35 Además, los pacientes en abstinencia de narcóticos o alcohol y aquellos que padecen dolor crónico sin tratamiento o intratable normalmente experimentan falta de apetito, náuseas y/o vómitos frecuentes. Como tales, las terapias orales y sublinguales para estos pacientes suelen tolerarse mal o no proporcionar una dosis terapéutica eficaz.

- 40 Para estos pacientes, la administración transdérmica puede proporcionar una vía de administración favorable. La dosificación transdérmica proporciona al paciente un perfil de liberación sistémica deseable que puede minimizar o eliminar cualquier "colocón" (mareos y somnolencia) asociado con una absorción más rápida, y puede reducir los efectos secundarios asociados con la administración oral de un fármaco, tales como dolor abdominal, náuseas y vómitos. Además, la administración transdérmica evita el metabolismo de primer paso, lo que puede permitir que se alcancen concentraciones terapéuticas superiores. La administración transdérmica también evita la necesidad de inyecciones e implantes quirúrgicos en el paciente. La administración transdérmica también puede mejorar el cumplimiento del paciente mediante la reducción de la frecuencia de las dosis. Un parche transdérmico puede ofrecer la liberación sostenida de un fármaco durante un período prolongado de tiempo (por ejemplo, una semana), mientras que los geles transdérmicos también son una forma de dosificación aceptada para la aplicación diaria conveniente.

- 45 Debido al potencial inherente de consumo excesivo, es importante que cualquier composición farmacéutica que contenga un agonista opioide se haga lo más resistente o disuasoria posible a dicho consumo excesivo. Esto se aplica particularmente a los productos opioides de liberación prolongada, incluyendo las aplicaciones transdérmicas. Los consumidores ilícitos suelen intentar eludir las propiedades de liberación prolongada de estas formas de

dosificación mediante la inyección o el mal uso del producto con el fin de lograr una liberación inmediata del agonista opioide.

5 Sin embargo, no todos los opioides pueden ser absorbidos a través de la piel. La buprenorfina, por ejemplo, se ha evaluado para la administración transdérmica, pero, en general, se ha encontrado que es demasiado hidrófoba para
 10 atravesar la piel a una velocidad terapéutica a través de un parche transdérmico de un tamaño razonable. No obstante, cuando las composiciones farmacéuticas transdérmicas pasan a través de la epidermis y la dermis de muchos mamíferos, tales como seres humanos y cobayas, quedan expuestas a las enzimas que son capaces de metabolizar los agentes farmacéuticos activos. Los procesos metabólicos que se producen en la piel de los
 15 mamíferos tales como los seres humanos se pueden utilizar para administrar cantidades farmacéuticamente eficaces de opioides a un mamífero que los necesite, mediante la metabolización de profármacos en compuestos farmacéuticos activos. Por lo tanto, sería deseable administrar profármacos de buprenorfina a través de la piel a una velocidad más alta que la buprenorfina y aprovechar, a la vez, la rápida hidrólisis del profármaco de buprenorfina en buprenorfina durante el transporte en y a través de la piel. Además, sería deseable combinar el profármaco de buprenorfina con un profármaco no absorbible por vía dérmica de un antagonista opioide, tal como naltrexona, con el fin de aumentar la disuasión al consumo excesivo de la composición.

El documento WO 2004/039317 desvela ésteres y carbonatos de buprenorfina administrables transdérmicamente para el tratamiento de la adicción de los opioides.

El documento EP 1422230 A describe un derivado de éster dicarboxílico de dibuprenorfina.

El documento WO 2007/110636 desvela derivados de éster dicarboxílico de buprenorfina.

20 Stinchcomb y col. (*Pharm. Res.* 1996, 13(10):1519-1523) describen un estudio de la capacidad de diferentes profármacos de 3-alkiléster de buprenorfina para penetrar a través de la piel humana.

Imoto y col. (*Biol. Pharm. Bull.* 1996,19(2):263-267) describen un estudio adicional relativo a la capacidad de penetración en la piel de los alquilésteres de buprenorfina.

Sumario

25 Algunas realizaciones descritas en el presente documento son profármacos de buprenorfina, procedimientos de preparación de profármacos de buprenorfina, composiciones que comprenden profármacos de buprenorfina y procedimientos de uso de profármacos de buprenorfina.

30 En la descripción detallada de las siguientes realizaciones, se expondrán otras realizaciones, otros objetos, otras características y otras ventajas, y, en parte, serán evidentes a partir de la descripción, o se podrán aprender mediante la práctica, de la invención reivindicada. Dichos objetos y ventajas se pueden realizar y alcanzar mediante los procedimientos y las composiciones que se indican en concreto en la descripción escrita, y las reivindicaciones de la misma. El sumario anterior se ha realizado con la intención de que se considere una sinopsis breve y general de algunas de las realizaciones desveladas en el presente documento, se proporciona únicamente para el beneficio y la comodidad del lector, y no pretende limitar, en modo alguno, el alcance ni la selección de equivalentes al que las reivindicaciones adjuntas tienen derecho legal.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el perfil de penetración de veinticuatro horas de la buprenorfina (n = 3) en una formulación de propilenglicol.

40 La Figura 2 muestra el perfil de penetración de cuarenta y ocho horas de buprenorfina (n = 3) en una formulación de propilenglicol.

La Figura 3 muestra el perfil de penetración de la buprenorfina (n = 3), ALL00106 (n = 4) y ALL00107 (n = 3) en una formulación de propilenglicol.

La Figura 4 es un gráfico de barras que ilustra la disposición en la piel de la buprenorfina (n = 3), ALL00106 (n = 4) y ALL00107 (n = 3) en una formulación de propilenglicol.

45 La Figura 5 muestra el perfil de penetración de la buprenorfina (n = 2), ALL00107 (n = 3) y ALL00108 (n = 2) en una formulación de propilenglicol.

La Figura 6 es un gráfico de barras que ilustra la disposición en la piel de la buprenorfina (n = 2), ALL00107 (n = 3) y ALL00108 (n = 2) en una formulación de propilenglicol.

50 La Figura 7 muestra el perfil de penetración de la buprenorfina (n = 2), ALL00106 (n = 3), ALL00107 (n = 3) y ALL00108 (n = 3) en una formulación de gel.

La Figura 8 muestra el perfil de penetración de la buprenorfina (n = 3), ALL00106 (n = 3) y ALL00110 (n = 2) en una formulación de propilenglicol.

La Figura 9 muestra el perfil de penetración de la buprenorfina (n = 3), ALL00108 (n = 2), ALL00114 (n = 2) y ALL00115 (n = 2) en una formulación de propilenglicol.

5 La Figura 10 muestra el perfil de penetración de la buprenorfina (n = 3), ALL00110 (n = 3), ALL00114 (n = 3) y ALL00115 (n = 2) en una formulación de gel.

La Figura 11 muestra el perfil de penetración de la buprenorfina (n = 3) y ALL00116 (n = 3) en formulación de propilenglicol/etanol [96/4].

10 La Figura 12 muestra el perfil de penetración de la buprenorfina (n = 2), ALL00113 (n = 3) y ALL00116 (n = 3) en una formulación de gel.

Descripción

Aunque la presente invención es capaz de incorporarse en diversas formas, la siguiente descripción de varias realizaciones se realiza con la intención de que la presente divulgación se considere una ilustración de la materia objeto reivindicada.

15 La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas. Los títulos usados a lo largo de la presente divulgación se aportan solo por conveniencia, y no se deben interpretar, en modo alguno, como limitantes de las reivindicaciones. Las realizaciones ilustradas en virtud de cualquier título se pueden combinar con las realizaciones ilustradas en virtud de cualquier otro título.

20 El término "profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a un derivado químico farmacológicamente inerte que se puede convertir, enzimática o no enzimáticamente, *in vivo* o *in vitro*, en una molécula de fármaco activo que es capaz de ejercer uno o más efectos fisiológicos.

25 Los compuestos descritos en el presente documento incluyen profármacos farmacéuticamente aceptables de la buprenorfina. Una realización descrita en el presente documento incluye profármacos farmacéuticamente aceptables de buprenorfina que son adecuados para la administración transdérmica. Los profármacos de buprenorfina descritos en el presente documento pueden estar en cualquier forma adecuada para la administración a un mamífero, tal como en forma de una base libre o una sal, siempre que la base libre o la sal sea capaz de convertirse en una forma terapéuticamente activa de la buprenorfina.

30 Las composiciones descritas en el presente documento comprenden al menos un profármaco farmacéuticamente aceptable de la buprenorfina. Los profármacos farmacéuticamente aceptables de la buprenorfina pueden estar en cualquier forma adecuada para la administración a un mamífero tal como en forma de una base libre o una sal, siempre que la base libre o la sal sea capaz de convertirse en una forma terapéuticamente activa de la buprenorfina.

35 Las composiciones descritas en el presente documento también incluyen aquellas que son adecuadas para la administración transdérmica de profármacos de buprenorfina e incluyen, opcionalmente, un vehículo o portador para la administración transdérmica de un profármaco de buprenorfina, comprendiendo además uno o más de los siguientes: agentes farmacológicamente activos, disolventes, agentes espesantes, potenciadores de la penetración, agentes humectantes, lubricantes, emolientes, sustancias añadidas para enmascarar o contrarrestar un olor desagradable, perfumes, y sustancias añadidas para mejorar el aspecto o la textura de la composición, así como otros excipientes.

40 Los procedimientos de tratamiento de una o más afecciones médicas tales como la dependencia de los opioides, el alcoholismo o el dolor se describen en el presente documento, y comprenden la administración de un profármaco farmacéuticamente aceptable de la buprenorfina. Una realización descrita en el presente documento incluye profármacos farmacéuticamente aceptables de la buprenorfina que son adecuados para la administración transdérmica. Los profármacos de buprenorfina descritos en el presente documento pueden estar en cualquier forma adecuada para la administración a un mamífero, tal como en forma de una base libre o una sal, siempre que la base libre o la sal sea capaz de convertirse en una forma terapéuticamente activa de la buprenorfina.

45 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" o el término "sales" incluyen las sales de profármacos de buprenorfina que son adecuadas para la administración a un mamífero, e incluyen aquellas preparadas a partir ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, *p*-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, β -hidroxibutírico, galactárico y galacturónico. La siguiente lista de sales farmacéuticamente aceptables no pretende ser exhaustiva, sino meramente ilustrativa, pues, como el experto en la materia apreciaría, se pueden preparar otras sales farmacéuticamente aceptables de la buprenorfina y profármacos de buprenorfina se pueden preparar.

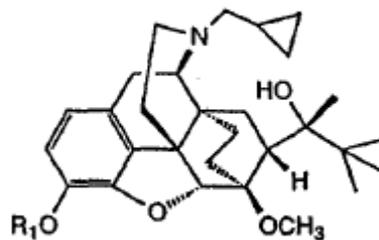
En una realización, se pueden preparar sales de adición de ácido a partir de las formas de base libre mediante una reacción de la base libre con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados para preparar sales de adición de ácido incluyen tanto ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico y ácido salicílico, así como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. La siguiente lista de ácidos orgánicos e inorgánicos no pretende ser exhaustiva, sino meramente ilustrativa, pues, como el experto en la materia apreciaría, se pueden usar otros ácidos para crear sales farmacéuticamente aceptables de la buprenorfina y profármacos de buprenorfina. En otras realizaciones, una sal de adición de ácido se vuelve a convertir en la base libre mediante el tratamiento con una base adecuada. En otras realizaciones más, las sales básicas son sales de metales alcalinos, por ejemplo, sal de sodio.

En un aspecto, se prepara un carbonato de alquilo o un carbonato de alquilo oxigenado mediante la funcionalización del grupo hidroxilo 3-fenólico presente dentro de la estructura molecular de la buprenorfina. En otro aspecto, el carbonato de alquilo oxigenado es un carbonato de alquilo hidroxilado. En un aspecto adicional, el carbonato de alquilo oxigenado es un oxa-carbonato. En otro aspecto, el oxa-carbonato es un carbonato pegilado. En un aspecto adicional, el carbonato de alquilo es carbonato de metilo. En aspectos adicionales, el carbonato de alquilo oxigenado puede tener 1 átomo de carbono de alquilo, 2 átomos de carbono de alquilo, 3 átomos de carbono de alquilo, 4 átomos de carbono de alquilo, 5 átomos de carbono de alquilo, 6 átomos de carbono de alquilo, 7 átomos de carbono de alquilo, 8 átomos de carbono de alquilo, 9 átomos de carbono de alquilo, 10 átomos de carbono de alquilo, 11 átomos de carbono de alquilo, 12 átomos de carbono de alquilo, 13 átomos de carbono de alquilo o 14 átomos de carbono de alquilo. En aspectos adicionales, el carbonato de alquilo tiene 2 átomos de carbono de alquilo, 3 átomos de carbono de alquilo, 4 átomos de carbono de alquilo, 5 átomos de carbono de alquilo, 6 átomos de carbono de alquilo, 7 átomos de carbono de alquilo o 8 átomos de carbono de alquilo. En aspectos adicionales, el carbonato pegilado puede tener 1 unidad de repetición de etilenglicol, 2 unidades de repetición de etilenglicol, 3 unidades de repetición de etilenglicol, 4 unidades de repetición de etilenglicol, 5 unidades de repetición de etilenglicol, 6 unidades de repetición de etilenglicol, 7 unidades de repetición de etilenglicol o 8 unidades de repetición de etilenglicol. En aspectos adicionales, el carbonato de alquilo oxigenado tiene 1 átomo de oxígeno, 2 átomos de oxígeno, 3 átomos de oxígeno, 4 átomos de oxígeno, 5 átomos de oxígeno, 6 átomos de oxígeno, 7 átomos de oxígeno, 8 átomos de oxígeno, 9 átomos de oxígeno, 10 átomos de oxígeno, 11 átomos de oxígeno o 12 átomos de oxígeno.

En un aspecto adicional, los ésteres oxigenados se preparan mediante la funcionalización del grupo hidroxilo 3-fenólico presente dentro de la estructura molecular de la buprenorfina. En un aspecto adicional, los ésteres oxigenados son oxa-ésteres. En un aspecto adicional, el oxa-éster es un éster pegilado. En aspectos adicionales, los oxa-ésteres pegilados pueden tener 1 unidad de repetición de etilenglicol, 2 unidades de repetición de etilenglicol, 3 unidades de repetición de etilenglicol, 4 unidades de repetición de etilenglicol, 5 unidades de repetición de etilenglicol, 6 unidades de repetición de etilenglicol, 7 unidades de repetición de etilenglicol o 8 unidades de repetición de etilenglicol. En un aspecto adicional, el éster oxigenado es un alquiléster oxigenado. En un aspecto adicional, el alquiléster oxigenado puede ser un alquiléster hidroxilado. En aspectos adicionales, el alquiléster oxigenado puede tener 1 átomo de carbono de alquilo, 2 átomos de carbono de alquilo, 3 átomos de carbono de alquilo, 4 átomos de carbono de alquilo, 5 átomos de carbono de alquilo, 6 átomos de carbono de alquilo, 7 átomos de carbono de alquilo, 8 átomos de carbono de alquilo, 9 átomos de carbono de alquilo, 10 átomos de carbono de alquilo, 11 átomos de carbono de alquilo, 12 átomos de carbono de alquilo, 13 átomos de carbono de alquilo o 14 átomos de carbono de alquilo. En aspectos adicionales, los ésteres oxigenados tienen 1 átomo de oxígeno, 2 átomos de oxígeno, 3 átomos de oxígeno, 4 átomos de oxígeno, 5 átomos de oxígeno, 6 átomos de oxígeno, 7 átomos de oxígeno, 8 átomos de oxígeno, 9 átomos de oxígeno, 10 átomos de oxígeno, 11 átomos de oxígeno o 12 átomos de oxígeno.

Se desvelan profármacos de opioides de Fórmula (I):

(I)



5 en la que R₁ se compone de un enlazador biolábil (por ejemplo, éster, carbonato, carbamato u otra estructura enlazadora biolábil adecuada) y comprende además restos que se pueden seleccionar con el fin de controlar la velocidad y grado de absorción transdérmica y metabolismo. En el presente documento, se desvelan varias opciones para R₁. También se incluyen en el presente documento la base libre, la sal, el éster, el hidrato, la amida, el enantiómero, el isómero, el tautómero, el polimorfo y el derivado de compuestos de Fórmula I.

R₁ puede ser un carbonato de alquilo o un carbonato de alquilo oxigenado.

R₁ puede ser un carbonato de alquilo hidroxilado. R₁ puede ser un oxa-carbonato.

R₁ puede ser un carbonato pegilado. R₁ puede ser carbonato de metilo.

10 R₁ puede ser un carbonato de alquilo oxigenado y tener 1 átomo de carbono de alquilo, 2 átomos de carbono de alquilo, 3 átomos de carbono de alquilo, 4 átomos de carbono de alquilo, 5 átomos de carbono de alquilo, 6 átomos de carbono de alquilo, 7 átomos de carbono de alquilo, 8 átomos de carbono de alquilo, 9 átomos de carbono de alquilo, 10 átomos de carbono de alquilo, 11 átomos de carbono de alquilo, 12 átomos de carbono de alquilo, 13 átomos de carbono de alquilo o 14 átomos de carbono de alquilo.

15 R₁ puede ser un carbonato de alquilo y tener 2 átomos de carbono de alquilo, 3 átomos de carbono de alquilo, 4 átomos de carbono de alquilo, 5 átomos de carbono de alquilo, 6 átomos de carbono de alquilo, 7 átomos de carbono de alquilo o 8 átomos de carbono de alquilo.

20 R₁ puede ser un carbonato pegilado que tenga de 1 unidad de repetición de etilenglicol, 2 unidades de repetición de etilenglicol, 3 unidades de repetición de etilenglicol, 4 unidades de repetición de etilenglicol, 5 unidades de repetición de etilenglicol, 6 unidades de repetición de etilenglicol, 7 unidades de repetición de etilenglicol o 8 unidades de repetición de etilenglicol. El carbonato de alquilo oxigenado puede tener 1 átomo de oxígeno, 2 átomos de oxígeno, 3 átomos de oxígeno, 4 átomos de oxígeno, 5 átomos de oxígeno, 6 átomos de oxígeno, 7 átomos de oxígeno, 8 átomos de oxígeno, 9 átomos de oxígeno, 10 átomos de oxígeno, 11 átomos de oxígeno o 12 átomos de oxígeno.

R₁ puede ser un éster oxigenado. R₁ puede ser un oxa-éster.

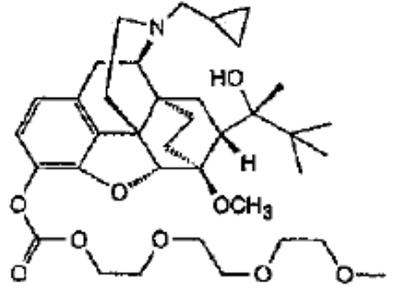
25 R₁ puede ser un oxa-éster pegilado. R₁ puede ser un oxa-éster pegilado que tenga de 1 unidad de repetición de etilenglicol, 2 unidades de repetición de etilenglicol, 3 unidades de repetición de etilenglicol, 4 unidades de repetición de etilenglicol, 5 unidades de repetición de etilenglicol, 6 unidades de repetición de etilenglicol, 7 unidades de repetición de etilenglicol o 8 unidades de repetición de etilenglicol. R₁ puede ser un alquiléster oxigenado. R₁ puede ser un alquiléster hidroxilado.

30 R₁ puede ser un alquiléster oxigenado que tenga 1 átomo de carbono de alquilo, 2 átomo de carbono de alquilo, 3 átomo de carbono de alquilo, 4 átomo de carbono de alquilo, 5 átomo de carbono de alquilo, 6 átomo de carbono de alquilo, 7 átomo de carbono de alquilo, 8 átomo de carbono de alquilo, 9 átomo de carbono de alquilo, 10 átomo de carbono de alquilo, 11 átomo de carbono de alquilo, 12 átomo de carbono de alquilo, 13 átomo de carbono de alquilo o 14 átomo de carbono de alquilo. Los ésteres oxigenados pueden tener 1 átomo de oxígeno, 2 átomos de oxígeno, 3 átomos de oxígeno, 4 átomos de oxígeno, 5 átomos de oxígeno, 6 átomos de oxígeno, 7 átomos de oxígeno, 8 átomos de oxígeno, 9 átomos de oxígeno, 10 átomos de oxígeno, 11 de oxígeno o 12 átomos de átomos de oxígeno.

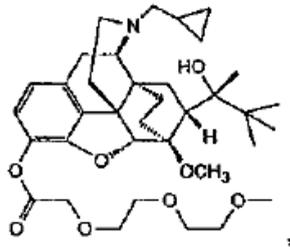
Fórmula	Nombre de referencia	Nombre químico
II	ALL00106	3,6,9-trioxadecil-carbonato de buprenorfina
III	ALL00107	metilcarbonato de buprenorfina (no de acuerdo con la invención)
IV	ALL00108	2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]acetiléster de buprenorfina
V	ALL00110	3,4-dihidroxitilcarbonato de buprenorfina
VI	ALL00113	3,6-dioxaheptilcarbonato de buprenorfina
VII	ALL00114	2-(2-metoxietoxi)acetiléster de buprenorfina
VIII	ALL00115	3,6,9,12-tetraoxatridecilcarbonato de buprenorfina
IX	ALL00116	3,6,9,12-tetraoxatridecanoiléster de buprenorfina

El uno o más profármacos de buprenorfina se seleccionan del grupo que consiste en:

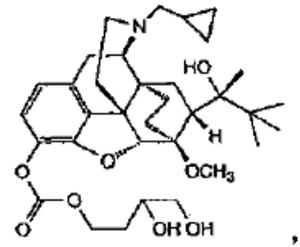
Fórmula (II)



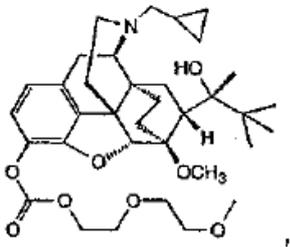
Fórmula (IV)



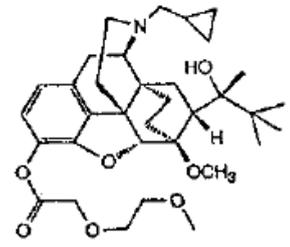
Fórmula (V)



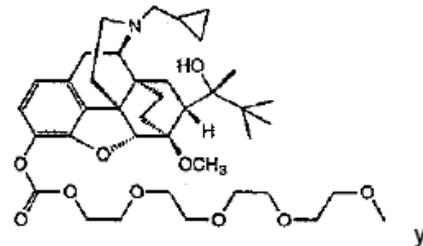
Fórmula (VI)



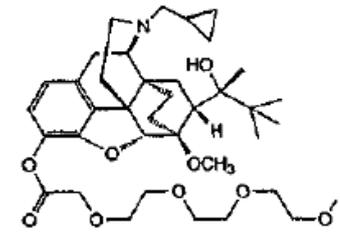
Fórmula (VII)



Fórmula (VIII)



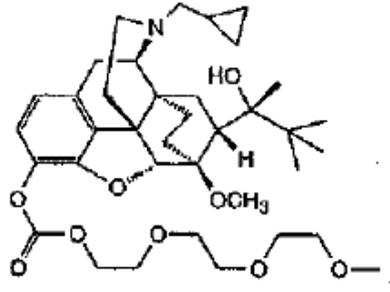
Fórmula (IX)



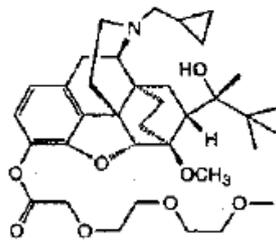
5 Otras realizaciones adicionales descritas en el presente documento son composiciones farmacéuticas que comprenden:

(a) un profármaco de buprenorfina seleccionado del grupo que consiste en:

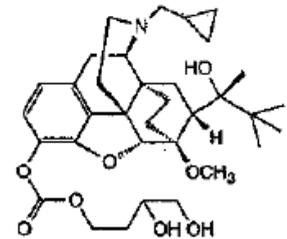
Fórmula (II)



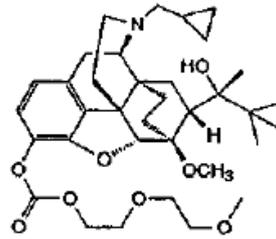
Fórmula (IV)



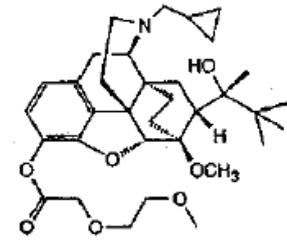
Fórmula (V)



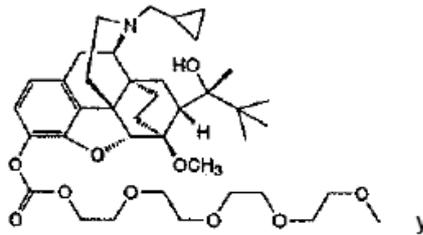
Fórmula (VI)



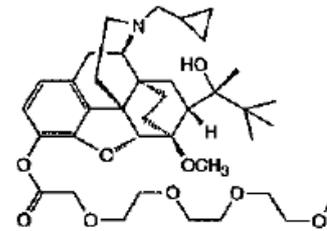
Fórmula (VII)



Fórmula (VIII)



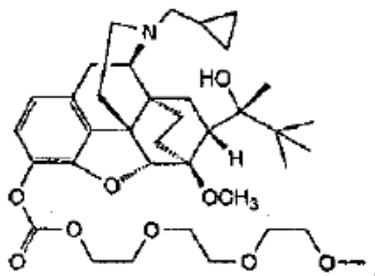
Fórmula (IX)

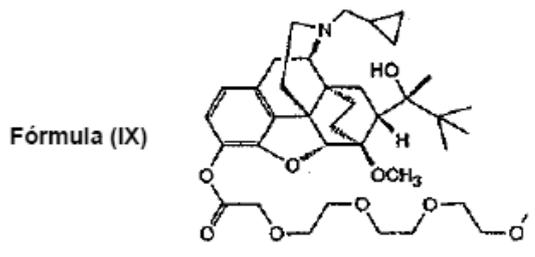
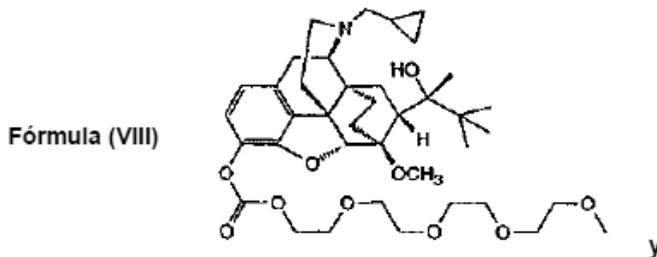
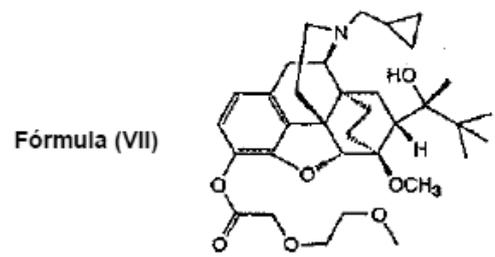
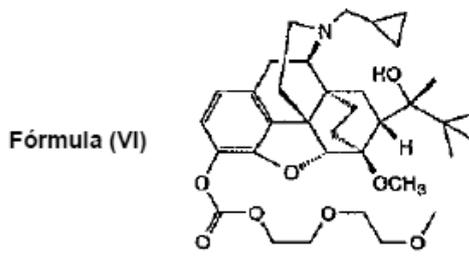
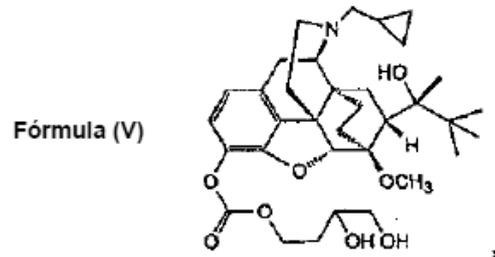
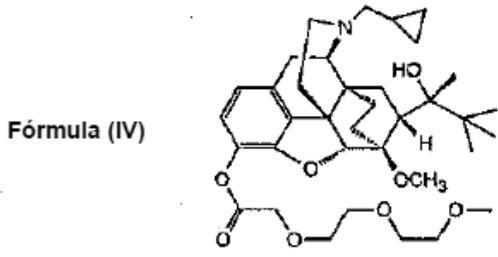


y (b) un excipiente farmacéutico.

5 Se desvelan procedimientos adicionales de administración transdérmica de un profármaco de buprenorfina a un mamífero que comprenden las etapas de seleccionar un profármaco de buprenorfina del grupo que consiste en:

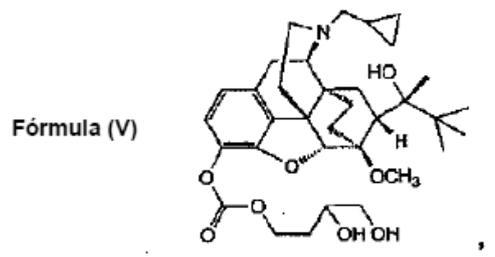
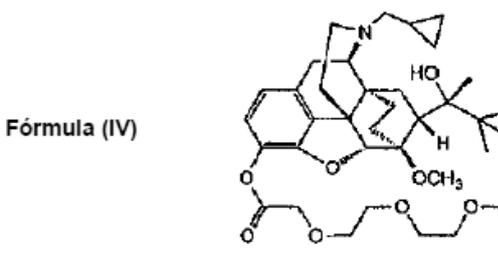
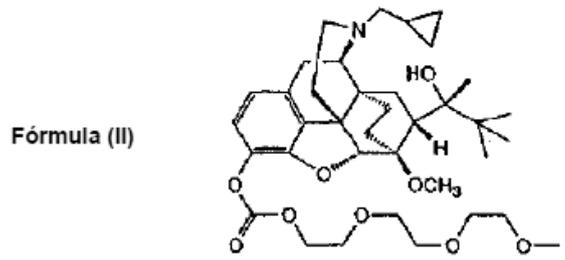
Fórmula (II)



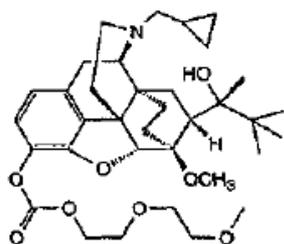


combinar el compuesto seleccionado con un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica y poner en contacto la composición farmacéutica con la piel del mamífero.

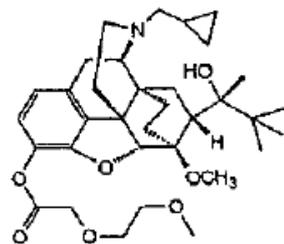
- 5 Se desvela un procedimiento adicional de tratamiento de una afección médica en un mamífero que comprende las etapas de administrar un profármaco de buprenorfina seleccionado del grupo que consiste en:



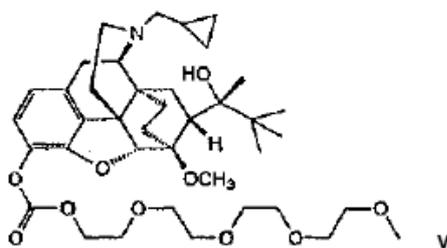
Fórmula (VI)



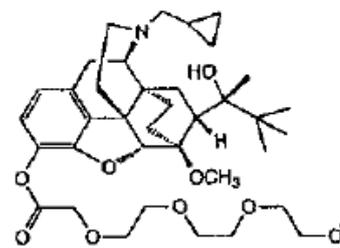
Fórmula (VII)



Fórmula (VIII)



Fórmula (IX)



La afección médica se puede seleccionar del grupo que consiste en: dependencia de opioides, alcoholismo y dolor.

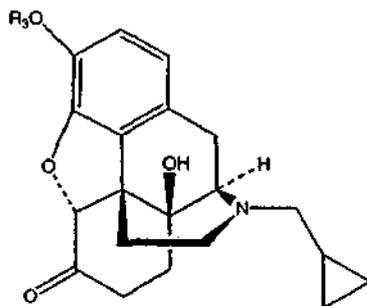
Composiciones resistentes al consumo excesivo

5 Debido a la posibilidad de que los fármacos agonistas opioides y agonistas-antagonistas opioides sean consumidos de manera excesiva por personas adictas a los opioides, es deseable incorporar dichos compuestos a formulaciones y formas de dosificación resistentes al o disuasorias del consumo excesivo, de modo que la posibilidad de un consumo excesivo por administración intravenosa, inhalación, ingestión oral u otros procedimientos se reduzca sustancialmente o se elimine. Por ejemplo, con la administración transdérmica, es deseable usar formas de antagonistas opioides que se absorban mal con el fin de minimizar el efecto del antagonista opioide durante el uso transdérmico, pero conservar las propiedades del antagonista en el caso de que la forma de dosificación se intente consumir de manera excesiva.

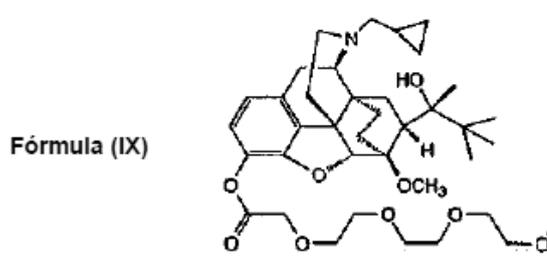
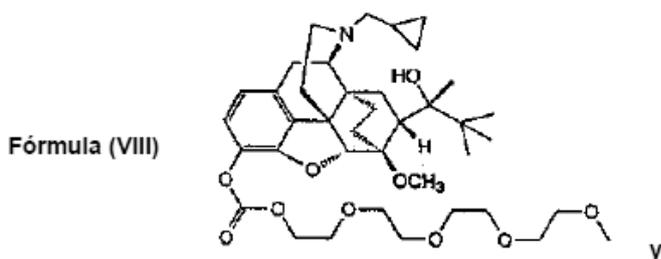
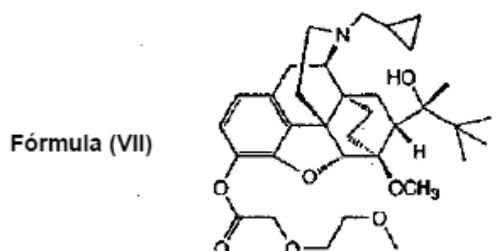
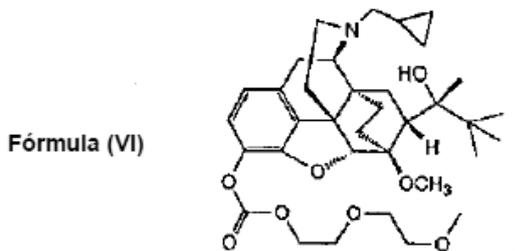
15 En una realización, la composición farmacéutica contiene un agonista opioide o agonista/antagonista opioide tal como buprenorfina, o profármacos de un agonista o agonista/antagonista opioide, tal como un profármaco de buprenorfina y un antagonista opioide. En una realización adicional, el antagonista opioide se selecciona del grupo que consiste en: naltrexona, 6-β-naltrexol, nalmefeno, naloxona y profármacos de los anteriores.

En una realización adicional, el antagonista opioide sería insoluble en la forma de dosificación y/o no absorbible a una velocidad terapéutica a través de la piel.

20 En una realización adicional, los profármacos de antagonista opioide ilustrativos incluyen aquellos compuestos de fórmula (X):



25 en la que R₃ se compone de un enlazador biolábil (por ejemplo, éster, carbonato, carbamato u otra estructura enlazadora biolábil adecuada) y comprende además restos que se pueden seleccionar con el fin de controlar la velocidad y el grado de absorción transdérmica y metabolismo. En el presente documento, se desvelan varias opciones para R₃. También se incluyen en el presente documento la base libre, la sal, el éster, el hidrato, la amida, el enantiómero, el isómero, el tautómero, el polimorfo y el derivado de los mismos de compuestos de Fórmula (X).



(b) un profármaco de naltrexona de Fórmula (X), en la que R₃ se selecciona entre:

Fórmula (XI): -COC(CH₃)₃;

Fórmula (XII): -COCH(CH₃)₂;

Fórmula (XIII): -COCH₂CH(CH₃)₂;

Fórmula (XIV): -COCH(CH₂CH₃)₂;

Fórmula (XV): -CON(CH₂CH₃)₂;

Fórmula (XVI): CON(CH(CH₃)₂)₂;

Fórmula (XVII): -COOCH(CH₃)₂;



5 y

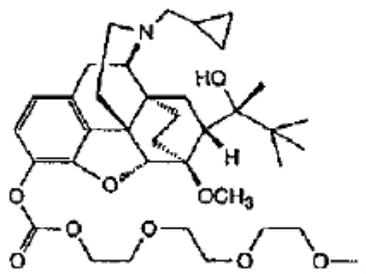
Fórmula (XIX): -CO(CH₂)₂OCH₃; y

(c) un excipiente farmacéutico.

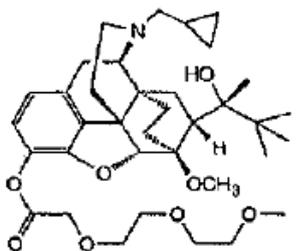
Además, se desvelan procedimientos de administración transdérmica de un profármaco de buprenorfina a un mamífero que comprende:

(a) seleccionar un profármaco de buprenorfina del grupo que consiste en:

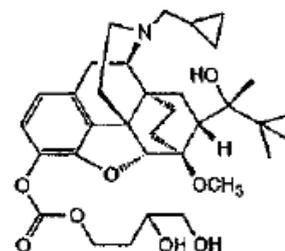
Fórmula (II)



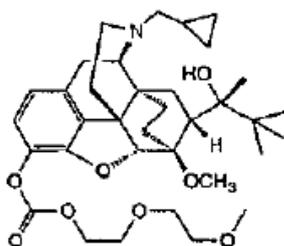
Fórmula (IV)



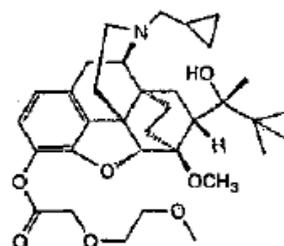
Fórmula (V)



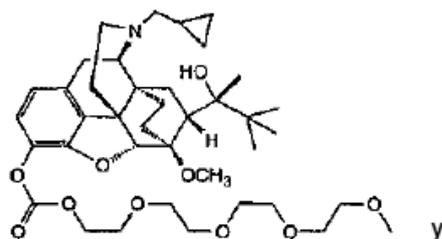
Fórmula (VI)



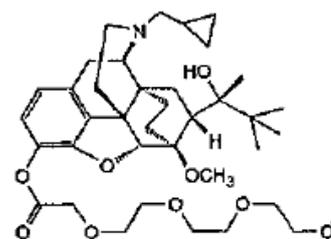
Fórmula (VII)



Fórmula (VIII)



Fórmula (IX)



(b) seleccionar un profármaco de naltrexona de Fórmula (X), en la que R₃ se selecciona entre:

- Fórmula (XI): -COC(CH₃)₃;
- Fórmula (XII): -COCH(CH₃)₂;
- Fórmula (XIII): -COCH₂CH(CH₃)₂;
- Fórmula (XIV): -COCH(CH₂CH₃)₂;
- Fórmula (XV): -CON(CH₂CH₃)₂;
- Fórmula (XVI): CON(CH(CH₃)₂)₂;
- Fórmula (XVII): -COOCH(CH₃)₂;



y

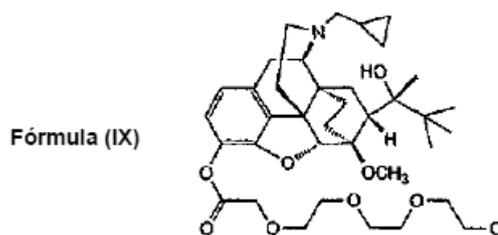
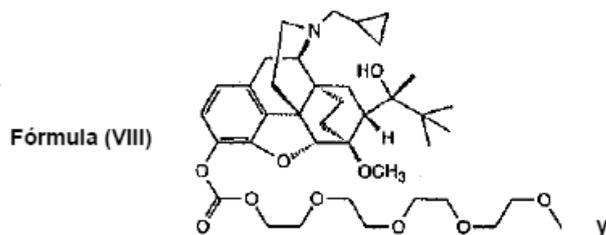
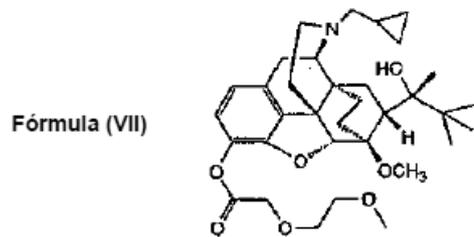
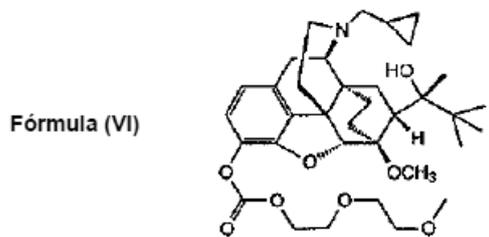
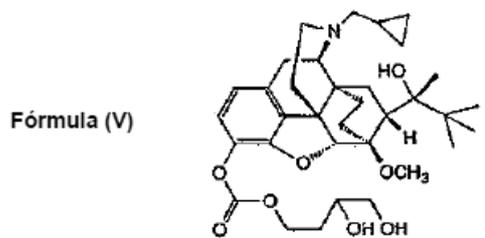
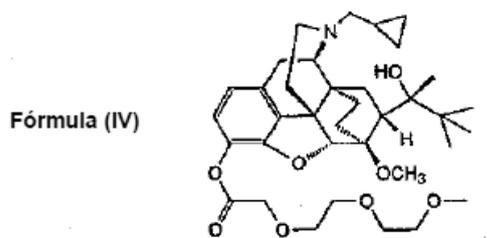
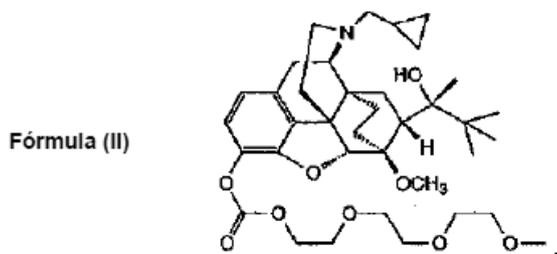


(c) combinar los compuestos seleccionados en (a) y (b) con un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica; y

5 (d) poner en contacto la composición farmacéutica con la piel del mamífero.

Además, se desvelan procedimientos de tratamiento de una afección médica en un mamífero que comprenden la etapa de:

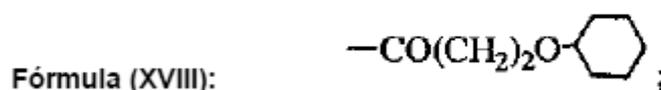
(a) administrar un profármaco de buprenorfina seleccionado del grupo que consiste en:



10 y;

(b) administrar un profármaco de naltrexona de Fórmula (X), en la que R₃ se selecciona del grupo que consiste en:

- Fórmula (XI): -COC(CH₃)₃;
 Fórmula (XII): -COCH(CH₃)₂;
 Fórmula (XIII): -COCH₂CH(CH₃)₂;
 Fórmula (XIV): -COCH(CH₂CH₃)₂;
 Fórmula (XV): -CON(CH₂CH₃)₂;
 Fórmula (XVI): CON(CH(CH₃)₂)₂;
 Fórmula (XVII): -COOCH(CH₃)₂;



y

- 5 Fórmula (XIX): -CO(CH₂)₂OCH₃.

En una realización adicional, la afección médica se selecciona del grupo que consiste en: dependencia de opioides, alcoholismo y dolor.

Combinación con agentes no opioides

- 10 En una realización, la composición farmacéutica que contiene el opioide o profármaco de opioide también se podría combinar con un segundo agente farmacológicamente activo no opioide opcional para el tratamiento del dolor y/o el consumo excesivo de varios fármacos, incluyendo, por ejemplo, un cannabinoide (agonista, antagonista o agonista inverso), bupropión, hidroxibupropión, nicotina, nornicotina, vareniclina, doxepina, acetaminofeno, aspirina u otro fármaco antiinflamatorio no esteroideo. El cannabinoide podría consistir en uno o más de los fármacos o profármacos descritos en el documento US 2005/0266061 y la solicitud de patente provisional de EE.UU. N° 60/952.746, presentada el 30 de julio de 2007. La lista anterior de compuestos adecuados para su uso como un segundo agente farmacológicamente activo no opioide opcional no pretende ser exhaustiva, pues, como cualquier experto habitual en la materia entendería, serían adecuados otros compuestos (tales como los encontrados en "Merck Index", XIII Edición y "the Physicians Desk Reference", LVIII Edición) para su uso como el segundo agente farmacológicamente activo no opioide opcional de la invención desvelada en el presente documento.

20 Excipientes farmacéuticos

- Si se desea, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente", en el presente documento, significa cualquier sustancia, no un agente terapéutico en sí, usada como portador o vehículo para la administración de un agente terapéutico a un sujeto, o añadida a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento, o para permitir o facilitar la formación de una unidad de dosis de la composición. Los excipientes incluyen disolventes, agentes espesantes, potenciadores de la penetración, agentes humectantes, lubricantes, emolientes, sustancias añadidas para enmascarar o contrarrestar un olor o un sabor desagradable, perfumes y sustancias añadidas para mejorar el aspecto o la textura de la composición. Cualquiera de dichos excipientes se puede usar en cualquier forma de dosificación de la presente divulgación. La lista anterior de excipientes no pretende ser exhaustiva, sino meramente ilustrativa, pues, como cualquier experto habitual en la materia reconocería, se podrían utilizar excipientes adicionales.

- Las composiciones descritas en el presente documento que contienen excipientes se pueden preparar mediante cualquier técnica conocida por un experto habitual en la materia de la farmacia, industria farmacéutica, administración de fármacos, farmacocinética, medicina u otra disciplina relacionada que comprenda mezclar uno o más excipientes con un agente terapéutico.

Los ejemplos de agentes potenciadores de la penetración incluyen ácidos grasos C₈-C₂₂ tales como ácido isoesteárico, ácido octanoico y ácido oleico; alcoholes grasos C₈-C₂₂ tales como alcohol oleílico y alcohol laurílico; alquilésteres inferiores de ácidos grasos C₈-C₂₂ tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, estearato de butilo

y laurato de metilo; dialquilesteres (inferiores) de diácidos C₆-C₂₂ tales como adipato de diisopropilo; monoglicéridos de ácidos grasos C₈-C₂₂ tales como monolaurato de glicerilo; polietilenglicoléter de alcohol tetrahidrofurfurílico; polietilenglicol, propilenglicol; 2-(2-etoxietoxi)etanol; monometiléter de dietilenglicol; alquilariléteres de óxido de polietileno; monometiléteres de óxido de polietileno; dimetiléteres de óxido de polietileno; dimetilsulfóxido; glicerol; acetato de etilo; éster acetoacético; *N*-alquilpirrolidona; y terpenos. También se pueden encontrar potenciadores de la penetración adicionales adecuados para su uso en el documento US 2002/0111377.

Los agentes espesantes (agentes gelificantes aka) usados en el presente documento pueden incluir polímeros aniónicos tales como ácido poliacrílico (CARBOPOL[®] por Noveon, Inc., Cleveland, Ohio), carboxipolimetileno y carboximetilcelulosa, incluyendo derivados de polímeros Carbopol[®] tales como Carbopol[®] Ultrez 10, Carbopol[®] 940, Carbopol[®] 941, Carbopol[®] 954, Carbopol[®] 980, Carbopol[®] 981, Carbopol[®] ETD 2.001, Carbopol[®] EZ-2 y Carbopol[®] EZ-3, y otros polímeros tales como emulsionantes poliméricos Pemulen[®] y policarbófilos Noveon[®]. Se pueden encontrar otros agentes espesantes, potenciadores y adyuvantes en general en "Remington's The Science and Practice of Pharmacy", así como en "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Arthur H. Kibbe ed. 2000. Los agentes espesantes o agentes gelificantes están presentes en una cantidad suficiente para proporcionar las propiedades reológicas deseadas de la composición. De forma ilustrativa, hay uno o más agentes espesantes o agentes gelificantes farmacéuticamente aceptables presentes en una cantidad total en peso del aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,25%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,75%, aproximadamente 1%, aproximadamente 1,25%, aproximadamente 1,5%, aproximadamente 1,75%, aproximadamente 2,0%, aproximadamente 2,25%, aproximadamente 2,5%, aproximadamente 2,75%, aproximadamente 3,0%, aproximadamente 3,25%, aproximadamente 3,5%, aproximadamente 3,75%, aproximadamente 4,0%, aproximadamente 4,25%, aproximadamente 4,5%, aproximadamente 4,75%, aproximadamente 5,0%, aproximadamente 5,25%, aproximadamente 5,5%, aproximadamente 5,75%, aproximadamente 6,0%, aproximadamente 6,25%, aproximadamente 6,5%, aproximadamente 6,75%, aproximadamente 7,0%, aproximadamente 7,25%, aproximadamente 7,5%, aproximadamente 7,75%, aproximadamente 8,0%, aproximadamente 8,25%, aproximadamente 8,5%, aproximadamente 8,75%, aproximadamente 9,0%, aproximadamente 9,25%, aproximadamente 9,5%, aproximadamente 9,75%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 11,5%, aproximadamente 12%, aproximadamente 12,5%, aproximadamente 13%, aproximadamente 13,5%, aproximadamente 14%, aproximadamente 14,5% o aproximadamente 15%.

En una realización, opcionalmente, hay un agente neutralizante presente para ayudar en la formación de un gel. Los agentes neutralizantes adecuados incluyen hidróxido de sodio (por ejemplo, como una mezcla acuosa), hidróxido de potasio (por ejemplo, como una mezcla acuosa), hidróxido de amonio (por ejemplo, como una mezcla acuosa), trietanolamina, trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3 propanodiol), aminometilpropanol (AMP), tetrahidroxipropilendiaina, diisopropanolamina, Ethomeen C-25 (Armac Industrial Division), Di-2 (etilhexil)amina (BASF-Wyandotte Corp., Intermediate Chemicals Division), triamilamina, Jeffamine D-1000 (Jefferson Chemical Co.), b-Dimetilaminopropionitrilo (American Cyanamid Co.), Armeen CD (Armac Industrial Division), Alamine 7D (Henkel Corporation), dodecilamina y morfolina. El agente neutralizante está presente en una cantidad suficiente para formar un gel que es adecuado para el contacto con la piel de un mamífero.

En una realización adicional, la formulación es un gel, una pomada, una crema o un parche, y comprende un profármaco de buprenorfina, opcionalmente, uno o más agentes potenciadores de la penetración, agente espesante, alcohol inferior tal como etanol o isopropanol; o agua. En otra realización, la formulación es un gel, una pomada, una crema o un parche, compuesto además de hidróxido de sodio o trietanolamina o hidróxido de potasio, o una combinación de los mismos, en una cantidad suficiente, como es conocido en la técnica, para ayudar al agente gelificante en la formación de un gel adecuado para el contacto con la piel de un mamífero.

Las composiciones descritas en el presente documento comprenden opcionalmente uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Los ejemplos de tensioactivos que se pueden usar como agentes humectantes en las composiciones de la divulgación incluyen compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio, dioctil-sulfosuccinato de sodio, alquilfeniléteres de polioxietileno, por ejemplo, nonoxinol 9, nonoxinol 10 y octoxinol 9, poloxámeros (copolímeros en bloques de polioxietileno y polioxipropileno), glicéridos y aceites de ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo, mono- y diglicéridos de polioxietileno (8) caprílico/cáprico (por ejemplo, Labrasol[™] de Gattefossé), aceite de ricino de polioxietileno (35) y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40); alquilesteres de polioxietileno, por ejemplo, cetostearyléter de polioxietileno (20), ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo, estearato de polioxietileno (40), ésteres de sorbitán de polioxietileno, por ejemplo, polisorbato 20 y polisorbato 80 (por ejemplo, Tween[™] 80 de ICI), ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, por ejemplo, laurato de propilenglicol (por ejemplo, Lauroglycol[™] de Gattefossé), laurilsulfato de sodio, ácidos grasos y sales de los mismos, por ejemplo, ácido oleico, oleato de sodio y oleato de trietanolamina, ésteres de ácidos grasos de glicerilo, por ejemplo, monoestearato de glicerilo, ésteres de sorbitán, por ejemplo, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán y monoestearato de sorbitán, tiloxapol y mezclas de los mismos. Dichos agentes humectantes, si están presentes, constituyen en total del aproximadamente 0,25% al aproximadamente 15%, del aproximadamente 0,4% al aproximadamente 10% o del aproximadamente 0,5% al aproximadamente 5% del peso total de la composición. De forma ilustrativa, hay uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables presentes en una cantidad

total en peso del aproximadamente 0,25%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,75%, aproximadamente 1%, aproximadamente 1,25%, aproximadamente 1,5%, aproximadamente 1,75%, aproximadamente 2,0%, aproximadamente 2,25%, aproximadamente 2,5%, aproximadamente 2,75%, aproximadamente 3,0%, aproximadamente 3,25%, aproximadamente 3,5%, aproximadamente 3,75%, aproximadamente 4,0%, aproximadamente 4,25%, aproximadamente 4,5%, aproximadamente 4,75%, aproximadamente 5,0%, aproximadamente 5,25%, aproximadamente 5,5%, aproximadamente 5,75%, aproximadamente 6,0%, aproximadamente 6,25%, aproximadamente 6,5%, aproximadamente 6,75%, aproximadamente 7,0%, aproximadamente 7,25%, aproximadamente 7,5%, aproximadamente 7,75%, aproximadamente 8,0%, aproximadamente 8,25%, aproximadamente 8,5%, aproximadamente 8,75%, aproximadamente 9,0%, aproximadamente 9,25%, aproximadamente 9,5%, aproximadamente 9,75% o aproximadamente 10%.

Las composiciones descritas en el presente documento comprenden, opcionalmente, uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables (incluyendo antiadherentes y/o deslizantes) como excipientes. Los lubricantes adecuados incluyen, bien individualmente o en combinación, behapato de glicerilo (por ejemplo, Compritol™ 888); ácido esteárico y sales de los mismos, incluyendo magnesio (estearato de magnesio), estearatos de calcio y de sodio; aceites vegetales hidrogenados (por ejemplo, Sterotex™); sílice coloidal; talco; ceras; ácido bórico; benzonato de sodio; acetato de sodio; fumarato de sodio; cloruro de sodio; DL-leucina; PEG (por ejemplo, Carbowax™ 4000 y Carbowax™ 6000); oleato de sodio; laurilsulfato de sodio; y laurilsulfato de magnesio. Dichos lubricantes, si están presentes, constituyen en total del aproximadamente 0,1% al aproximadamente 10%, del aproximadamente 0,2% al aproximadamente 8% o del aproximadamente 0,25% al aproximadamente 5%, del peso total de la composición. De manera ilustrativa, hay uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,2%, aproximadamente el 0,3%, aproximadamente el 0,4%, aproximadamente el 0,5%, aproximadamente el 0,6%, aproximadamente el 0,7%, aproximadamente el 0,8%, aproximadamente el 0,9%, aproximadamente el 1,0%, aproximadamente el 1,1%, aproximadamente el 1,2%, aproximadamente el 1,3%, aproximadamente el 1,4%, aproximadamente el 1,5%, aproximadamente el 1,6%, aproximadamente el 1,7%, aproximadamente el 1,8%, aproximadamente el 1,9%, aproximadamente el 2,0%, aproximadamente el 2,1%, aproximadamente el 2,2%, aproximadamente el 2,3%, aproximadamente el 2,4%, aproximadamente el 2,5%, aproximadamente el 2,6%, aproximadamente el 2,7%, aproximadamente el 2,8%, aproximadamente el 2,9%, aproximadamente el 3,0%, aproximadamente el 3,1%, aproximadamente el 3,2%, aproximadamente el 3,3%, aproximadamente el 3,4%, aproximadamente el 3,5%, aproximadamente el 3,6%, aproximadamente el 3,7%, aproximadamente el 3,8%, aproximadamente el 3,9%, aproximadamente el 4,0%, aproximadamente el 4,1%, aproximadamente el 4,2%, aproximadamente el 4,3%, aproximadamente el 4,4%, aproximadamente el 4,5%, aproximadamente el 4,6%, aproximadamente el 4,7%, aproximadamente el 4,8%, aproximadamente el 4,9%, aproximadamente el 5,0%, aproximadamente el 5,1%, aproximadamente el 5,2%, aproximadamente el 5,3%, aproximadamente el 5,4%, aproximadamente el 5,5%, aproximadamente el 5,6%, aproximadamente el 5,7%, aproximadamente el 5,8%, aproximadamente el 5,9%, aproximadamente el 6,0%, aproximadamente el 6,1%, aproximadamente el 6,2%, aproximadamente el 6,3%, aproximadamente el 6,4%, aproximadamente el 6,5%, aproximadamente el 6,6%, aproximadamente el 6,7%, aproximadamente el 6,8%, aproximadamente el 6,9%, aproximadamente el 7,0%, aproximadamente el 7,1%, aproximadamente el 7,2%, aproximadamente el 7,3%, aproximadamente el 7,4%, aproximadamente el 7,5%, aproximadamente el 7,6%, aproximadamente el 7,7%, aproximadamente el 7,8%, aproximadamente el 7,9%, aproximadamente el 8,0%, aproximadamente el 8,1%, aproximadamente el 8,2%, aproximadamente el 8,3%, aproximadamente el 8,4%, aproximadamente el 8,5%, aproximadamente el 8,6%, aproximadamente el 8,7%, aproximadamente el 8,8%, aproximadamente el 8,9%, aproximadamente el 9,0%, aproximadamente el 9,1%, aproximadamente el 9,2%, aproximadamente el 9,3%, aproximadamente el 9,4%, aproximadamente el 9,5%, aproximadamente el 9,6%, aproximadamente el 9,7%, aproximadamente el 9,8%, aproximadamente el 9,9% o aproximadamente 10,0%.

En otra realización, las composiciones descritas en el presente documento comprenden opcionalmente un emoliente. Los emolientes ilustrativos incluyen aceite mineral, mezclas de aceite mineral y de alcoholes lanolínicos, alcohol cetílico, alcohol cetosteárico, vaselina, vaselina y alcoholes lanolínicos, cera de cetilésteres, colesterol, glicerina, monoestearato de glicerilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, lecitina, caproato de alilo, extracto de *Althea officinalis*, alcohol araquidílico, argobase EUC, dicaprilato/dicaprato de butilenglicol, acacia, alantoína, carragenano, cetildimeticona, ciclometicona, succinato de dietilo, behenato de dihidroabietilo, adipato de dioctilo, laurato de etilo, palmitato de etilo, estearato de etilo, laurato de isoamilo, octanoato, lanolina de PEG-75, laurato de sorbitán, aceite de nuez, aceite de germen de trigo, almendra súperrefinada, sésamo súperrefinado, soja súperrefinada, palmitato de octilo, triglicérido caprílico/cáprico y cocoato de glicerilo.

Un emoliente, si está presente, está presente en las composiciones descritas en el presente documento en una cantidad del aproximadamente 1% al aproximadamente 30%, del aproximadamente 3% al aproximadamente 25% o del aproximadamente 5% al aproximadamente 15% en peso. De manera ilustrativa, hay uno o más emolientes presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 6%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 8%, aproximadamente el 9%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 11%, aproximadamente el 12%, aproximadamente el 13%, aproximadamente el 14%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 16%, aproximadamente el 17%, aproximadamente el 18%, aproximadamente el 19%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 21%, aproximadamente el 22%, aproximadamente el 23%,

aproximadamente el 24%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 26%, aproximadamente el 27%, aproximadamente el 28%, aproximadamente el 29% o aproximadamente el 30%.

5 En una realización, una composición comprende un conservante antimicrobiano. Los conservantes antimicrobianos ilustrativos incluyen ácidos, que incluyen ácido benzoico, ácido fenólico, ácidos orgánicos, alcoholes, cloruro de bencetonio, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidurea, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, alcohol fenilético, acetato fenilmercurio, borato fenilmercurio, nitrato fenilmercurio, sorbato de potasio, propilparabeno, propionato de sodio o timerosal. El conservante antimicrobiano, si está presente, está presente en una cantidad del aproximadamente 0,1% al aproximadamente 5%, del aproximadamente 0,2% al aproximadamente 3% o del aproximadamente 0,3% al aproximadamente 2% en peso, por ejemplo aproximadamente 0,2%, 0,4%, 0,6%, 0,8%, 1%, 1,2%, 1,4%, 1,6%, 1,8%, 2%, 2,4%, 2,6%, 2,8%, 3,0%, 3,2%, 3,4%, 3,6%, 3,8%, 4%, 4,2%, 4,4%, 4,6%, 4,8% o 5%.

15 Las composiciones descritas en el presente documento comprenden, opcionalmente, uno o más agentes emulsionantes. La expresión "agente emulsionante" se refiere a un agente capaz de reducir la tensión superficial que hay entre una fase no polar y polar, e incluye los compuestos definidos como agentes "autoemulsionantes". Los agentes emulsionantes adecuados pueden proceder de cualquier clase de agentes emulsionantes farmacéuticamente aceptables, incluyendo hidratos de carbono, proteínas, alcoholes de alto peso molecular, agentes humectantes, ceras y sólidos finamente divididos. El agente emulsionante opcional, si está presente, está presente en una composición en una cantidad total del aproximadamente 1% al aproximadamente 15%, del aproximadamente 1% al aproximadamente 12%, del aproximadamente 1% al aproximadamente 10% o del aproximadamente 1% al aproximadamente 5% en peso de la composición. De manera ilustrativa, hay uno o más agentes emulsionantes presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 6%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 8%, aproximadamente el 9%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 11%, aproximadamente el 12%, aproximadamente el 13%, aproximadamente el 14% o aproximadamente el 15%.

30 En otra realización, el disolvente inmiscible en agua comprende propilenglicol y está presente en una composición en una cantidad del aproximadamente 1% al aproximadamente 99% en peso de la composición, por ejemplo, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 6%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 8%, aproximadamente el 9%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95% o aproximadamente el 99%.

Formas de dosificación farmacéuticas

40 En una realización, las composiciones descritas en el presente documento son adecuadas para la administración transdérmica. En otra realización, las composiciones administrables por vía transdérmica están adaptadas para la administración en y/o alrededor de abdomen, espalda, pecho, piernas, brazos, cuero cabelludo u otra superficie de la piel adecuada, y pueden estar formuladas como parches, pomadas, cremas, suspensiones, lociones, pastas, geles, pulverizados, espumas, aceites u otra forma adecuada para la administración transdérmica.

En otra realización, las composiciones descritas en el presente documento que son administrables por vía transdérmica incluyen profármacos de buprenorfina, dispuestos en una formulación de propilenglicol o de gel.

45 En otra realización, una sola unidad de dosificación comprende una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad terapéutica y/o profilácticamente eficaz de buprenorfina o profármaco de buprenorfina. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad terapéutica y/o profilácticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de compuesto o agente que es suficiente para provocar la respuesta terapéutica y/o profiláctica requerida o deseada, según lo requiera el contexto de tratamiento en particular. Una sola unidad de dosificación, como se usa en el presente documento, incluye sobrecitos individuales que contienen una sola dosis, bombas dosificadas diseñadas para dispensar una cantidad predeterminada de material para su aplicación en la piel, así como otros medios para dispensar una sola o múltiples dosis para su aplicación en la piel.

55 Se entenderá que una cantidad terapéutica y/o profilácticamente eficaz de un fármaco para un sujeto depende, entre otros, del peso corporal del sujeto, así como de otros factores conocidos por el experto habitual en la materia. En el presente documento, un "sujeto" al que se puede administrar un agente terapéutico o una composición del mismo incluye mamíferos tales como un sujeto humano de cualquier sexo y de cualquier edad, y también incluye cualquier animal no humano, particularmente, un animal doméstico, de granja o de compañía, por ejemplo, un gato, una vaca, un cerdo, un perro o un caballo, así como animales de laboratorio tales como cobayas y primates.

En otra realización, las composiciones desveladas en el presente documento comprenden uno o más profármacos de buprenorfina en una cantidad total del aproximadamente 0,1% al aproximadamente 95% en peso de la composición, por ejemplo, aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,2%, aproximadamente el 0,3%, aproximadamente el 0,4%, aproximadamente el 0,5%, aproximadamente el 0,6%, aproximadamente el 0,7%, aproximadamente el 0,8%, aproximadamente el 0,9%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 1,1%, aproximadamente el 1,2%, aproximadamente el 1,3%, aproximadamente el 1,4%, aproximadamente el 1,5%, aproximadamente el 1,6%, aproximadamente el 1,7%, aproximadamente el 1,8%, aproximadamente el 1,9%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 2,1%, aproximadamente el 2,2%, aproximadamente el 2,3%, aproximadamente el 2,4%, aproximadamente el 2,5%, aproximadamente el 2,6%, aproximadamente el 2,7%, aproximadamente el 2,8%, aproximadamente el 2,9%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 6%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 8%, aproximadamente el 9%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 11%, aproximadamente el 12%, aproximadamente el 13%, aproximadamente el 14%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90% o aproximadamente el 95%.

Una dosis terapéuticamente eficaz de una composición de profármaco opioide descrita en el presente documento es aquella cantidad de la composición o del profármaco opioide administrada a un mamífero para el tratamiento de un síntoma o de una afección.

Los términos "tratar", "tratado", "tratando" y "tratamiento" se han de entender en términos en sentido amplio como una referencia a cualquier respuesta a, o anticipación de, una afección médica en un mamífero, particularmente, un ser humano, e incluye:

- (i) evitar que la afección médica ocurra en un sujeto que puede estar o no predispuesto a la afección, pero que todavía no ha sido diagnosticado de la misma y, por consiguiente, el tratamiento constituye el tratamiento profiláctico para la afección médica;
- (ii) inhibir la afección médica, es decir, detener, ralentizar o retrasar la aparición, el desarrollo o la progresión de la afección médica; o
- (iii) aliviar la afección médica, es decir, provocar la regresión de la afección médica.

Formulaciones en gel

Los geles y las emulsiones de alcohol se han vuelto más populares para la administración sistémica de agentes farmacológicamente activos. Los productos de testosterona y estradiol son ejemplos de productos que se comercializan actualmente, que están ganando cuota de mercado en relación con los productos de parche competitivos. Por lo general, los parches han sido el pilar para la administración transdérmica sistémica de fármacos. Irónicamente, la forma de dosificación transdérmica original era una pomada de nitroglicerina, medida para proporcionar la dosis correcta. Para la administración transdérmica sistémica moderna, muchos geles y cremas tienen envases monodosis y dispensadores de bomba calibrados diseñados para proporcionar la dosis correcta para su aplicación en la piel del sujeto. Los tratamientos de geles sistémicos aprovechan del hecho de que es posible cubrir superficies de piel mucho mayores con el fármaco, lo que mejorará las posibilidades de éxito terapéutico a nivel sanguíneo. Normalmente, los parches solo se pueden usar en una superficie máxima de 50 cm²; sin embargo, este no es un tamaño deseable. Se pueden fabricar geles alcohólicos y pueden incluir opcionalmente un agente gelificante tal como etilcelulosa o una Carbopol. Opcionalmente, se pueden incorporar niveles adecuados de potenciadores de la penetración en el gel.

Las realizaciones adicionales que se pueden preparar incluyen las siguientes composiciones:

Formulación en gel usada para frotarla en la piel

92%	Etanol absoluto, USP/NF
5%	Propilenglicol
2%	Hidroxipropilcelulosa Klucel®
1%	Buprenorfina o profármaco de buprenorfina

Formulación en gel

92%	Etanol absoluto, USP/NF
5%	Etilenglicol, USP
2%	Hidroxipropilcelulosa Klucel®
1%	Buprenorfina o profármaco de buprenorfina

Formulación en gel

91,75%	Etanol absoluto, USP/NF
5,0%	Etilenglicol, USP
1%	Buprenorfina o profármaco de buprenorfina
1,25%	Di-2(etilhexil)amina
0,5%	Carbopol 980®, NF
0,5%	Miristato de isopropilo, USP/NF

Formulación en parche

5 Los compuestos y las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento son adecuados para su uso en dispositivos de administración transdérmica tales como parches. Por ejemplo, los compuestos y las composiciones que se describen en el presente documento son adecuados para su uso en un sistema de administración transdérmica modulado por membrana. En dicho sistema, el depósito que contiene el compuesto que se va a administrar por vía transdérmica al paciente está encapsulado en un compartimento poco profundo moldeado a partir de un soporte impermeable al fármaco y una membrana polimérica de control de la velocidad a través de la cual el compuesto que se va a administrar pasa de una manera controlada. En una realización, la superficie externa de la membrana tiene una capa delgada de un polímero adhesivo hipoalergénico compatible con el fármaco (por ejemplo, adhesivo de silicona o de poliacrilato), que se aplica para lograr un contacto íntimo del sistema transdérmico con la piel.

15 Los compuestos y las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento también son adecuados para su uso en sistemas transdérmicos adhesivos controlados por difusión. En estas realizaciones, el depósito de fármaco se formula dispersando directamente el fármaco (o los fármacos) que se va a administrar en un polímero adhesivo y luego extendiendo el adhesivo medicado sobre una lámina plana de membrana de soporte impermeable al fármaco para formar una capa delgada de depósito de fármaco. Opcionalmente, sobre la capa de depósito de fármaco, se disponen otras capas adicionales de polímero adhesivo de control de la velocidad no medicado de espesor constante para producir un sistema de administración de fármacos adhesivo controlado por difusión.

25 Los compuestos y las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento también son adecuados para su uso en sistemas de tipo dispersión de matriz. En estos sistemas, el depósito de fármaco se forma dispersando homogéneamente los fármacos en una matriz polimérica hidrófila o lipófila y, a continuación, moldeando el polímero medicado en un disco medicado con una superficie definida y un espesor controlado. Después, se pega el disco sobre una placa base oclusiva en un compartimento fabricado a partir de un soporte impermeable a los fármacos. El polímero adhesivo se extiende a lo largo de la circunferencia para formar una tira de borde adhesivo alrededor del disco medicado.

30 Los compuestos y las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento también son adecuados para su uso en sistemas de microdepósito. En estos sistemas, el depósito de fármaco se forma suspendiendo primero las partículas de fármaco en una solución acuosa de polímero hidrosoluble y luego dispersándolas homogéneamente en un polímero lipófilo mediante fuerza mecánica de alta cizalla para formar un gran número de esferas microscópicas, no lixiviables, de depósitos de fármaco. Dicha dispersión inestable se estabiliza rápidamente mediante la reticulación inmediata que produce un disco de polímero medicado con una superficie constante y un espesor fijo. Se produce un sistema terapéutico transdérmico en el que el disco medicado se encuentra en el centro y está rodeado de un borde adhesivo.

40 Las formulaciones de parche se pueden optimizar usando ensayos de difusión *in vitro* en la piel humana antes de la selección de dos o tres parches para los ensayos de estabilidad. En una realización, el fármaco y el adhesivo se formulan en una capa monolítica. El fármaco se puede mezclar con un adhesivo (por ejemplo, de tipo silicona, disponible en Dow Corning y otros fabricantes) en un disolvente (por ejemplo, cloruro de metileno o acetato de etilo). Esta mezcla de fármaco se extruiría entonces sobre una película de soporte de poliéster hasta un espesor uniforme de aproximadamente 100 micrómetros o superior con un aplicador de película húmeda de precisión. Se deja que el

disolvente se evapora en un horno de secado y se recorta el "parche" resultante para adaptarlo a la cámara donante de celdas de difusión. Se fabricarán diversas formulaciones de parche hasta que se obtengan el caudal en estado estacionario y las propiedades adhesivas deseadas. Se pueden probar diferentes adhesivos, así como variar la cantidad de adhesivo de la formulación (Nalluri, Milligan y col. 2005). Se han obtenido resultados adecuados en la fabricación de parches monolíticos con DURO-TAK 387-2051, que es un adhesivo sensible a la presión no curado de acrilato-acetato de vinilo de National Starch Chemical Company. Se pueden incorporar opcionalmente diferentes disolventes (por ejemplo, miristato de isopropilo, propilenglicol) a la formulación en un intento de optimizar la velocidad de administración. En una realización adicional, se pueden fabricar parches de depósito si parece, por ejemplo, que los fármacos no son compatibles con una formulación de parche de matriz monolítica. En el sistema de depósito, se podrían formular el/los principio/s activo/s y cualquier excipiente en un gel y sellarlos entre una capa antiadherente y un material de refuerzo impermeable, tal como poliéster u otro material adecuado conocido por el experto en la materia. Las membranas de acetato de etilvinilo con adhesivos acrílicos han resultado ser adecuadas.

Se pueden preparar formulaciones de parche adhesivo que contengan diferentes cargas de un profármaco de buprenorfina y, opcionalmente, un antagonista opioide mediante el uso de adhesivos DURO-TAK (National Starch and Chemical Company, EE.UU.). Se pueden someter a ultrasonidos las cantidades apropiadas de adhesivo y fármaco durante diez minutos, fundirlas sobre protector antiadherente (9742 Scotchpak, 3M, St. Paul, MN) con un aplicador de película húmeda (Paul N. Gardner Company, Inc., Pompano Beach, FL) fijado a un espesor de 40 milímetros, y mantenerlo a temperatura ambiente durante una hora y luego a 70 °C en un horno durante diez minutos (para eliminar cualquier disolvente residual). A continuación, se recubrirían los parches con membrana de refuerzo (CoTran 9722, 3M, St. Paul, MN), se cortarían en tamaños apropiados y luego se podrán almacenar en un desecador para su posterior estudio.

En realizaciones adicionales, otros adhesivos adicionales que son adecuados para la preparación de formulaciones de parches y dispositivos de administración transdérmica tales como parches incluyen poliisobutilenos, acrilatos, silicona y combinaciones de los anteriores. Se pueden encontrar adhesivos adicionales en la solicitud de patente provisional de EE.UU. N° 60/852.394, presentada el 18 de octubre de 2006.

En otra realización ilustrativa, el parche transdérmico puede ser aquel que sea capaz de controlar la liberación de la buprenorfina o del profármaco de buprenorfina de manera que la administración transdérmica de la buprenorfina o del profármaco de buprenorfina al sujeto sea sustancialmente uniforme y sostenida durante un período de aproximadamente 6 horas, de aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 7 días. Dicho parche transdérmico que se puede usar en la práctica de los procedimientos descritos en el presente documento puede adoptar la forma de un cuerpo oclusivo. En la práctica, el cuerpo oclusivo que incluye la buprenorfina o el profármaco de buprenorfina se coloca sobre la piel del sujeto en condiciones eficaces para administrar transdérmicamente la buprenorfina o el profármaco de buprenorfina al sujeto.

Además de usarse los compuestos y las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento en los sistemas de administración transdérmica descritos anteriormente, también son adecuados para su uso en combinación con microagujas para la administración transdérmica de fármacos, creándose vías de transporte a escala micrométrica. Las microagujas proporcionan un medio mínimamente invasivo para el transporte de moléculas en la piel, pues los canales que crean son sumamente pequeños a nivel clínico. Sin embargo, debido a que los canales son mucho mayores que incluso las macromoléculas, dichos canales deberían aumentar espectacularmente la permeabilidad de la piel.

Las microagujas se pueden fabricar con materiales tales como el silicio, polímeros biodegradables y acero inoxidable, así como otros materiales biocompatibles, y pueden ser macizas o huecas. Las microagujas macizas se pueden usar para crear orificios en la piel, seguido de la aplicación de un parche transdérmico a la superficie de la piel. Como alternativa, las microagujas macizas se pueden recubrir primero con un fármaco y luego insertarse en la piel. También se pueden usar microagujas huecas para facilitar el flujo de fluido activo a través del orificio de la aguja y en la piel. Véase, por ejemplo, Prausnitz, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 56 (2004) 581-587, para una revisión.

Numerosos estudios han demostrado que las microagujas macizas pueden aumentar la permeabilidad de la piel en hasta cuatro órdenes de magnitud para los compuestos que varían en tamaño desde moléculas pequeñas a proteínas a nanopartículas (Henry y col., *J. Pharm. Sci.* 87 (1988) 922-925; McAllister y col., *PNAS* 100 (2003) 13755-13760; Lin y col., *Pharm. Res.* 18 (2001) 1787-1793; y Cormier y col., *J. Control. Release.* 97 (2004) 503-511). Las microagujas huecas también han mostrado administrar insulina y reducir los niveles de glucosa en sangre (McAllister y col., *PNAS* 100 (2003) 13755-13760; Martanto y col., *Pharm. Res.* 21 (2004) 947-952). Kaushik y col. estudiaron los efectos del dolor asociado con la inserción de microagujas en voluntarios humanos y demostraron que la sensación no era más que la de una superficie lisa aplicada sobre la piel o la "sensación de un trozo de esparadrapo" aplicado en la piel (Kaushik y col., *Anesth. Analg.* 92 (2004) 502-504).

En el documento US 2008/0008745, se pueden encontrar disposiciones de microagujas adecuadas para su uso con los compuestos y las composiciones que se describen en el presente documento.

Ejemplos

Los ejemplos que no pertenecen al alcance de las reivindicaciones tienen meramente un fin ilustrativo.

Ejemplo 1

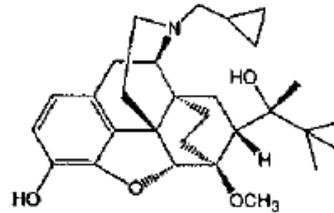
Apartado I. Sumario

5 El objetivo era sintetizar buprenorfina y profármacos de buprenorfina, y evaluar *in vitro* la penetración de la buprenorfina y de sus profármacos a través de la piel abdominal humana. Se sintetizaron y se ensayaron la base de buprenorfina y ocho profármacos de buprenorfina. El flujo a través de las celdas de difusión se usó para los estudios de penetración. Como solución receptora, se usó una solución acuosa de etanol del 25%. El compartimento donantes estaba compuesto de solución de propilenglicol al 100%, propilenglicol al 96% con etanol al 4% o una formulación de gel. Los valores de flujo y de tiempo de retardo de la buprenorfina y de los profármacos de buprenorfina se obtuvieron a partir de los perfiles de penetración. La acumulación de fármaco en la piel después de un experimento de difusión de 24 h se determinó como los $\mu\text{mol/g}$ de peso húmedo de tejido.

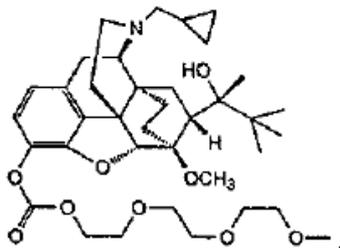
Apartado II. Metodología

15 **1.0 Objetivo:** Sintetizar profármacos de buprenorfina y evaluar *in vitro* la permeabilidad de la piel humana para la buprenorfina y los profármacos de buprenorfina. Se estudiaron los siguientes compuestos:

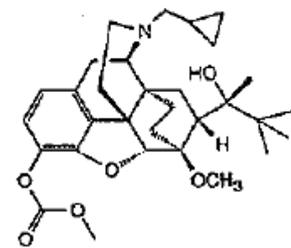
Buprenorfina



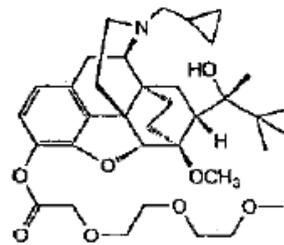
Fórmula (II):



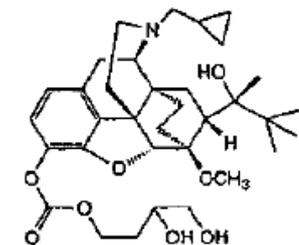
**Fórmula (III)
(no de acuerdo
con la invención)**



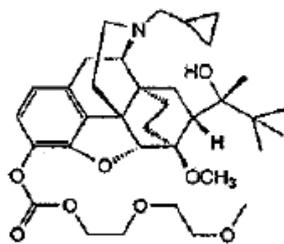
Fórmula (IV):



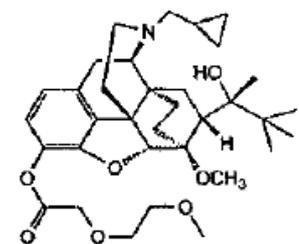
Fórmula (V):

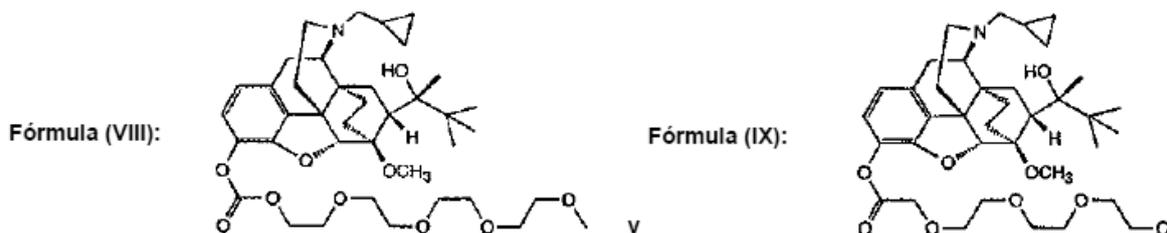


Fórmula (VI):



Fórmula (VII):





2.0 Datos cutáneos

Las muestras de piel usadas en los siguientes experimentos se obtuvieron mediante cirugía de reducción abdominal y cortando con un dermatomo hasta un espesor de aproximadamente 200 µm. Las muestras de piel usadas en el presente documento se congelaron a -20 °C durante menos de un año.

3.0 Productos químicos

El acetonitrilo (grado HPLC), el ácido trifluoroacético, la trietilamina, el ácido 4-(2-hidroxiethyl)piperazin-etano-sulfónico (HEPES), el sulfato de gentamicina, la acetona, el hidróxido de sodio, la 4-dimetilaminopiridina y el bicarbonato de sodio se obtuvieron a través de Fisher Scientific (Fair Lawn, Nueva Jersey). El metanol (grado HPLC), el acetonitrilo (grado HPLC), la *N,N*-diciclohexilcarbodiámidia y el polietilenglicol 400 (PEG 400) se obtuvieron a través de VWR (West Chester, PA). El propilenglicol (PG), el trietilenglicol, el clorhidrato de buprenorfina, el trifosgeno, el cloroformiato de metilo, el cloroformiato de butenilo, el tetraóxido de osmio y las sales equilibradas de Hanks en polvo modificado se adquirieron en Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). El éter de petróleo, el acetato de etilo, el hexano, el cloroformo, el sulfato de sodio anhidro, el hexano, el cloruro de metileno y el diclorometano se obtuvieron en Chemical Stores (Lexington, KY). El argón y el nitrógeno se adquirieron en Scott Gross Company, Inc. (Lexington, KY). El agua nanopura se obtuvo de un sistema de agua ultrapura NANOpure[®] Diamond[™] de Barnstead (Barnstead International, Dubuque, IA).

4.0 Síntesis de la base de buprenorfina y profármacos de buprenorfina

4.1 Síntesis de la base de buprenorfina

Se suspendió clorhidrato de buprenorfina (200 mg, 0,0004 mol) en aproximadamente 10 ml de diclorometano. Se añadió gota a gota trietilamina (80 mg, 0,0008 mol). Se agitó la solución hasta que todo el material se hubo disuelto. Se transfirió la solución a un embudo de decantación de 60 ml con enjuagues de diclorometano. Se añadieron aproximadamente 10 ml de agua al embudo y se agitó bien el contenido con la mano. Se dejó que se separaran las dos fases. Se retiró la capa de cloruro de metileno y se secó sobre sulfato de sodio anhidro durante varias horas. Se eliminó el cloruro de metileno se combinó con enjuagues en diclorometano del sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente mediante una corriente de nitrógeno, y se secó el producto final al vacío.

4.2 Síntesis de ALL00106 (3,6,9-trioxadecil-carbonato de buprenorfina)

Se disolvió monometiléter de trietilenglicol (60 mg, 0,0004 mol) en diclorometano y se enfrió la solución en un baño de hielo. Se disolvió trifosgeno (36 mg, 0,00013 mol) en diclorometano y se añadió esta solución lentamente a la solución de trietilenglicol con agitación y mientras se mantenía a 0 °C. Se mantuvo la mezcla en atmósfera de argón y se agitó durante 3 horas.

Se suspendió clorhidrato de buprenorfina (200 mg, 0,0004 mol) en aproximadamente 10 ml de diclorometano. Se añadió gota a gota trietilamina (80 mg, 0,0008 mol). Se selló la solución y se agitó durante 3 horas.

Se combinaron las dos soluciones y se dejó que alcanzaran la temperatura ambiente. Se colocó la mezcla bajo argón y se dejó en agitación durante la noche. Se redujo el disolvente hasta un pequeño volumen en atmósfera de nitrógeno, y se añadió hexano para hacer precipitar el producto. Se retiró el producto por filtración y se secó al vacío. El producto resultante era un polvo blanco, ligeramente pegajoso.

4.3 Síntesis de ALL00107 (metil-carbonato de buprenorfina) (no de acuerdo con la invención)

Se suspendió el clorhidrato de buprenorfina (204 mg, 0,0004 mol) en 10 ml de diclorometano contenido en un vial de vidrio. Se colocó el vial en un baño de hielo y se enfrió el contenido hasta 0 °C. Se añadió trietilamina (121 mg, 0,0012 mol) lentamente mientras se agitaba. Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (75,6 mg, 0,0008 mol) mientras se agitaba. Se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente y se dejó agitar durante la noche. Se redujo la solución hasta aproximadamente 1 ml bajo una corriente de nitrógeno. Se añadieron aproximadamente 5 ml de hexano para que precipitara el producto. Se eliminó el disolvente bajo una corriente de nitrógeno y luego al vacío hasta que se obtuvo un peso constante para el producto. El producto resultante era un polvo blanco.

Para ALL00107, La RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) fue la siguiente: δ^* = 6,86 (1H, d, J = 8,0); 6,60(1H, d, J = 8,0); 5,90 (1H, s, H-5); 4,46 (1H, d, J = 1,8); 3,85 (3H, s, OCO_2CH_3); 3,49 (s, 3H); 3,06-2,98 (2H, m); 2,93-2,84 (1H, m); 2,62 (1H, dd, J1 = 11,9, J2 = 5,1); 2,38-2,21 (4H, m); 2,12 (1H, t, J = 9,9); 1,98 (1H, dt, J1 = 12,7, J2 = 5,6); 1,94-1,78 (2H, m); 1,71 (1H, dd, J1 = 12,9, J2 = 2,2); 1,35 (3H, s, CH_3C), 1,32 (1H, dd, J1 = 13,2, J2 = 9,4); 1,12-1,03 (1H, m); 1,03 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0,85-0,74 (1H, m); 0,72-0,62 (1H, m); 0,55-0,43 (2H, m, c-Pr); 0,16-0,07 (2H, m, c-Pr).

4.4 Síntesis de ALL00108 (2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]acetiléster de buprenorfina)

Se combinaron ácido 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]acético (37 mg, 0,0002 mol), *N-N'*-díciclohexilcarbodiámina (62 mg, 0,0003 mol) y 4-dimetilaminopiridina (2,4 mg, 0,00002 mol) en diclorometano y se cubrieron con argón. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas.

- 10 Se suspendió el clorhidrato de buprenorfina (100 mg, 0,0002 mol) en diclorometano. Se añadió lentamente la mezcla anterior. Se mantuvo la mezcla en atmósfera de argón y se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

Se redujo el disolvente hasta un pequeño volumen bajo nitrógeno y se añadió hexano para precipitar el producto. Se separó el producto por filtración y se secó al vacío. El producto resultante era un polvo blanco.

- 15 Para ALL00108, la RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) era la siguiente: δ = 6,83 (1H, d, J = 8,0); 6,62 (1H, d, J = 8,0); 5,88 (1H, s, H-5); 4,45 (1H, d); 4,39 (2H, s, OCH_2CO_2); 3,80-3,76 (2H, m, PEG); 3,73-3,63 (4H, m, PEG); 3,57-3,53 (2H, m, PEG); 3,45 (s, 3H); 3,38 (s, 3H, CH_2OCH_3); 3,06-2,98 (2H, m); 2,93-2,84 (1H, m); 2,62 (1H, dd, J1 = 11,9, J2 = 5,1); 2,38-2,21 (4H, m); 2,12 (1H, t, J = 9,9); 1,98 (1H, dt, J1 = 12,7, J2 = 5,6); 1,94-1,78 (2H, m); 1,71 (1H, dd, J1 = 12,9, J2 = 2,2); 1,35 (3H, s, CH_3C), 1,32 (1H, dd, J1 = 13,2, J2 = 9,4); 1,12-1,03 (1H, m); 1,04 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0,85-0,74 (1 H, m); 0,72-0,62 (1H, m); 0,55-0,43 (2H, m, c-Pr); 0,16-0,07 (2H, m, c-Pr),

- 20 4.5 Síntesis de ALL00110 (3,4-dihidroxitil-carbonato de buprenorfina)

Se suspendió clorhidrato de buprenorfina (300 mg, 0,0006 mol) en diclorometano. Se añadió trietilamina (171 mg, 0,0012 mol) lentamente con agitación. Una vez disuelto todo el material, se añadió cloroformiato de 3-butenilo (81 mg, 0,0006 mol) lentamente bajo argón con agitación. Se dejó la mezcla en agitación durante una noche bajo argón a temperatura ambiente. Se redujo el volumen de la solución hasta aproximadamente 2 ml bajo una corriente de nitrógeno. Se añadió hexano para precipitar el producto (3-butenilcarbonato de buprenorfina), que se recuperó por filtración y se secó al vacío. Se disolvió el 3-butenil-carbonato de buprenorfina recuperado (360 mg, 0,0007 mol) en agua al 10% en acetona. Se añadió lentamente piridina (53 mg, 0,0007 mol) bajo argón con agitación, seguida de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (189 mg, 0,0014 mol), y se llevó la mezcla hasta 0 °C en un baño de hielo. Se disolvió tetraóxido de osmio (48 mg, 0,0007 mol) en agua al 10% en acetona y se añadió lentamente bajo argón a 0 °C con agitación. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se siguió agitando durante la noche. Se transfirió la solución a un embudo de decantación y se añadió más agua. Se añadió diclorometano y se mezclaron bien las dos fases por agitación manual. Después de la separación de fases, se eliminó la capa de cloruro de metileno y se secó durante varias horas sobre sulfato de sodio anhidro. Se redujo el volumen de solución bajo una corriente de nitrógeno y se añadió hexano para precipitar el producto final. Se recuperó el producto por filtración y se secó al vacío.

4.6 Síntesis de ALL00113 (3,6-dioxaheptil-carbonato de buprenorfina)

El mismo procedimiento que para ALL00106, partiendo de monometiléter de dietilenglicol (36 mg, 0,3 mmol), trifosgeno (26,7 mg, 0,09 mmol), clorhidrato de buprenorfina (150 mg, 0,3 mmol) y trietilamina (60,6 mg, 0,6 mmol), proporcionó 8 mg (4%) de ALL00113.

- 40 4.7 Síntesis de ALL00114 (2-(2-metoxietoxi)acetiléster de buprenorfina)

El mismo procedimiento que para ALL00116, partiendo de clorhidrato de buprenorfina (150 mg, 0,3 mmol), trietilamina (33,3 mg, 0,33 mmol), ácido 2-(2-metoxietoxi)acético (40,2 mg, 0,3 mmol), 4-dimetilaminopiridina (3,7 mg, 0,03 mmol) y *N-N'*-díciclohexilcarbodiimida (92,8 mg, 0,45 mmol), proporcionó 98 mg (56%) de ALL00114 en forma de un aceite de color blanquecino.

- 45 Para ALL00114, la RMN de ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) fue la siguiente: δ = 6,81 (1H, d, J = 8,2); 6,60 (1H, d, J = 8,2); 5,88 (1 H, s, H-5); 4,43 (1H, d, J = 1,8); 4,39 (2H, s, OCH_2CO_2); 3,79-3,75 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,62-3,57 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,46 (s, 3H); 3,38 (s, 3H, CH_2OCH_3); 3,05-2,99 (2H, m); 2,96-2,84 (1H, m); 2,63 (1H, dd); 2,39-2,22 (4H, m); 2,12 (1H, t); 1,98 (1H, dt); 1,94-1,77 (2H, m); 1,71 (1H, dd, J1 = 13,0, J2 = 2,5); 1,36 (3H, s, CH_3C), 1,32 (1H, dd, J1 = 13,2, J2 = 9,4); 1,13-1,01 (1 H, m); 1,04 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0,86-0,75 (1 H, m); 0,75-0,64 (1H, m); 0,55-0,44 (2H, m, c-Pr); 0,16-0,08 (2H, m, c-Pr),

4.8 Síntesis de ALL00115 (3,6,9,12-tetraoxatridecil-carbonato de buprenorfina)

El mismo procedimiento que para ALL00106, partiendo de monometiléter de tetraetilenglicol (62,4 mg, 0,3 mmol), trifosgeno (26,7 mg, 0,09 mmol), clorhidrato de buprenorfina (150 mg, 0,3 mmol) y trietilamina (60,6 mg, 0,6 mmol), proporcionó 107 mg (51%) de ALL00115 en forma de un sólido blanco pegajoso.

4.9 Síntesis de ALL00116 (3,6,9,12-tetraoxatridecanoiléster de buprenorfina)

Se suspendió clorhidrato de buprenorfina (75,6 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (2 ml) seguido de trietilamina (16,7 mg, 0,165 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió ácido 3,6,9,12-tetraoxatridecanoico (43,3 mg, 0,195 mmol) en diclorometano (1,75 ml), seguido de 4-dimetilaminopiridina (1,8 mg, 0,015 mmol) y *N-N'*-díciclohexilcarbodiimida (49,5 mg, 0,24 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla, se concentró a una presión reducida y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con hexano-acetato de etilo (gradiente de 4:1, 2:1, 1:1, 0:1). Se concentraron las fracciones que contenían el producto a una presión reducida, se disolvieron en hexano con unas cuantas gotas de acetato de etilo, se filtraron y se volvieron a concentrar, proporcionando ALL00116 (65,5 mg, 65%) en forma de un aceite incoloro.

10 Para ALL00116, la RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) fue la siguiente: δ = 6,81 (1H, d, J = 8,2); 6,61 (1H, d, J = 8,2); 5,89 (1 H, s, H-5); 4,43 (1H, d, J = 1,8); 4,40 (2H, s, OCH_2CO_2); 3,80-3,76 (2H, m, PEG); 3,73-3,63 (8H, m, PEG); 3,57-3,53 (2H, m, PEG); 3,46 (s, 3H); 3,38 (s, 3H, CH_2OCH_3); 3,06-2,98 (2H, m); 2,94-2,84 (1 H, m); 2,63 (1H, dd); 2,39-2,22 (4H, m); 2,12 (1H, t); 1,98 (1H, dt); 1,94-1,77 (2H, m); 1,71 (1H, dd, J1 = 13,0, J2 = 2,5); 1,36 (3H, s, CH_3C), 1,32 (1H, dd, J1 = 13,2, J2 = 9,4); 1,13-1,01 (1H, m); 1,04 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0,86-0,75 (1H, m); 0,75-0,64 (1H, m); 0,55-0,44 (2H, m, c- Pr); 0,16-0,08 (2H, m, c-Pr).

5.0 Estudios *in vitro* de penetración en la piel

5.1 Preparación del líquido receptor 1

20 Se preparó un litro de líquido receptor mediante la medición de 1 l de agua nanopura en un cilindro graduado. Se añadió el noventa por ciento del agua a un matraz Erlenmeyer. Se añadió un frasco de sales de Hanks al agua junto con 5,96 g de HEPES y 0,35 g de bicarbonato de sodio. Se ajustó el pH de la solución con solución de hidróxido de sodio 1 N a pH 7,4. Se añadió el resto de agua y se filtró el líquido receptor a través de un filtro de 0,2 μ (Millipore, Billerica, MA). Se añadieron cincuenta miligramos de gentamicina al líquido receptor filtrado, y se retiraron 400 ml de líquido receptor y se reemplazaron por 400 ml de PEG 400.

5.2 Preparación de líquido receptor 2

25 Se preparó un litro de líquido receptor mediante la medición de 857 ml o 714 ml de agua nanopura en un cilindro graduado. Se añadió etanol (70%) (143 ml o 286 ml). Se filtró el líquido receptor a través de un filtro de 0,2 μ (Millipore, Billerica, MA).

5.3 Preparación de las formulaciones

30 Cada compuesto se preparó en propilenglicol (PG) al 100%. Para la solución de PG, se pesaron aproximadamente de 25 a 35 mg del compuesto apropiado en un tubo de cultivo de vidrio. Se añadió propilenglicol, dando aproximadamente 102 mg/ml de solución. Para la formulación de gel, se pesó el fármaco apropiado (1% de la formulación). Se añadió al fármaco etanol absoluto (92% de la formulación). Se agitó la solución en vórtex y se añadió propilenglicol (5% de la formulación). Se agitó la solución en vórtex y se añadió el agente gelificante [hidroxipropilcelulosa Klucel[®]] (2% de la formulación). Otras formulaciones incluían propilenglicol/etanol [96/4].

5.4 Experimentos de permeabilidad

Se usó piel cortada con un dermatomo recogida por abdominoplastia, almacenada a -20 °C, para los experimentos. Se usó un sistema de celdas de difusión de flujo a través PermeGear (en línea, Riegelsville, PA) para los estudios de permeabilidad de la piel.

40 Se mantuvieron las celdas de difusión a 32 °C con un baño de agua circulante. Se dispuso piel epidérmica humana en la celda de difusión con el estrato córneo (capa superior de la piel) frente al compartimento donante. La superficie de permeabilidad de la piel resultó ser de 0,95 cm^2 . Los datos se recogieron de un donante de piel humana con tres a cuatro celdas de difusión por tratamiento.

45 La solución receptora era sales equilibradas de Hanks tamponadas con HEPES con gentamicina que contenía PEG 400 al 40% a un pH de 7,4 o etanol acuoso, y el caudal se ajustó a 0,8 ml/h. Se cargó cada celda con 0,050 ml, 0,075 ml o 0,10 ml de la formulación del fármaco correspondiente (solución donante). Se aplicó la formulación para garantizar una cobertura completa. Durante el estudio, las celdas de difusión estuvieron tapadas.

50 Se recogieron las muestras en viales de centelleo en incrementos de 3 horas durante 24 horas, excepto para el estudio de difusión inicial, que se realizó durante 48 horas. Todas las muestras se almacenaron a 4 °C hasta la extracción. Se dispuso una alícuota (0,5 ml) de la muestra de difusión en un vial de HPLC y se añadieron 0,5 ml de acetonitrilo a la muestra, se tapó y se agitó con vórtex. Para los estudios de difusión realizados con etanol acuoso como líquido receptor, se dispusieron 0,9 ml de la muestra recogida en viales de HPLC para el análisis sin dilución.

Al final del experimento, se retiró el tejido cutáneo de la celda de difusión, se enjuagó con agua nanopura y se transfirió en seco con una toalla de papel. Se retiró la piel con cinta adhesiva dos veces usando cinta adhesiva para

libros (Scotch™, 3M, St. Paul, MN) para eliminar la formulación del fármaco adherida a la superficie del tejido. Se cortó la superficie de piel en contacto con el fármaco, se troceó en pedazos y se colocó en un vial de centelleo previamente pesado. Se añadieron diez ml de acetonitrilo al vial y se extrajo el fármaco de la piel por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, se retiró una alícuota de 1 ml y se añadió a un vial de HPLC para su análisis.

Al final del experimento, se retiró una alícuota de 0,01 ml de la solución donante de PG y se añadió a un vial de centelleo que contenía 10 ml de acetonitrilo. Se agitaron los viales en vórtex y después se sometieron a ultrasonidos durante 15 min. Se retiró una alícuota de 1 ml y se transfirió a un vial de HPLC para su análisis.

6.0 Procedimiento analítico

Columna	Columna Spheri de fase inversa C ₈ Brownlee® de 5 µm (4,6 x 220 mm) con una columna de protección de fase inversa C ₈ Brownlee® de 7 µm (3,2 x 150 mm)
Fase móvil	(acetonitrilo:ácido trifluoroacético al 0,05% con acetonitrilo al 5%) 80:20, (acetonitrilo:ácido trifluoroacético al 0,10% con acetonitrilo al 5%) 80:20 o (acetonitrilo:ácido trifluoroacético al 0,10% con acetonitrilo al 5%) 70:30.
Caudal	1,5 ml/min
Longitud de onda	210 o 220 nm
Volumen de inyección	100 µl (muestras de difusión y patrones correspondientes) 20 µl (muestras cutáneas, muestras donantes y patrones correspondientes)
Tiempo de ejecución	6-18 min
Tiempos de retención	Buprenorfina = 4,3; 4,5; 5,0 o 9,1 min; ALL00106 = 6,0; 7,2-7,4 o 14,2 min; ALL00107 = 5,5; 5,7; 7,5; o 11,2 min; ALL00108 = 5,0-5,2 o 5,7 min; ALL00110 = 3,6 min; ALL00113 = 5,1-5,2 min; ALL00114 = 5,2 min; ALL00115 = 5,3 min; ALL00116 = 5,1 o 5,4 min.

7.0 Análisis de datos

Se representó gráficamente la cantidad acumulada de fármaco recogida en el compartimiento receptor en función del tiempo. Se obtuvo el valor de flujo para un experimento dado de la pendiente de una gráfica de una parte en estado estacionario de la cantidad acumulada de fármaco penetrado frente al tiempo. El tiempo de retraso se obtuvo de la intersección con el eje x de la gráfica de la parte en estado estacionario de la cantidad acumulada de fármaco penetrado frente al tiempo. En las Tablas, los resultados combinados del profármaco y de la buprenorfina administrada a partir del profármaco se enumeran como "buprenorfina total". Estos valores representan los datos como los equivalentes totales de buprenorfina administrados en forma de buprenorfina y/o profármaco.

Apartado III. Resultados

Inicialmente, se usó tampón de Hanks como líquido receptor. Sin embargo, el líquido receptor se cambió a etanol acuoso para mejorar la sensibilidad del ensayo HPLC. Con el tampón de Hanks, ALL00106 y ALL00107 penetraron a través de la piel humana en forma de buprenorfina. Se encontró profármaco intacto en las muestras de difusión para ALL00106, pero solo para la muestra inicial de 3 h o por debajo del límite de detección después de la muestra inicial. Se encontraron tanto buprenorfina como profármaco intacto en las muestras de piel. ALL00106 y ALL00107 resultaron tener mayor nivel de buprenorfina total en la piel en comparación con la base de buprenorfina. Se observó una mejora del flujo inferior con ALL00106 o ALL00107. Con el tampón de etanol acuoso, ALL00107 y ALL00108 penetraron a través de la piel en forma de buprenorfina y profármaco intacto. También se encontraron profármaco intacto y buprenorfina en las muestras de piel. ALL00108 tuvo una mejora de flujo de 2,35 respecto a la base de buprenorfina, y una cantidad acumulativa (nmol) 4 veces superior a la base de buprenorfina.

En la Tabla 8, ALL00108 resultó tener una mejora del flujo en comparación con el compuesto precursor con la formulación de gel. ALL00107 y ALL00108 también tuvieron una mayor cantidad acumulada de fármaco total (nmol) al final del estudio de 24 h en comparación con la base de buprenorfina. En la Tabla 10, tanto ALL00114 como ALL00115 resultaron tener mejores valores de flujo en comparación con el fármaco precursor y una mayor cantidad acumulada de fármaco total (nmol) al final del estudio de 24 h. Pareció haber un cierto agotamiento del fármaco con los estudios de formulación en gel hacia el último par de puntos temporales, pero esto se podría mejorar mediante la adición de más fármaco/formulación en gel.

En las Tablas 9 y 11, con la solución donante de propilenglicol, ALL00106, ALL00108, ALL00110, ALL00114 y ALL00115 resultaron tener mejoras de flujo en comparación con el compuesto precursor. Los cinco profármacos

también resultaron tener mayores cantidades acumulativas al final del estudio en comparación con el compuesto precursor.

5 Tanto con la formulación en gel como con el propilenglicol, ALL00115 se detectó principalmente como profármaco intacto en el líquido receptor solo con trazas del compuesto precursor. Para el resto de los profármacos, se detectaron principalmente como el fármaco precursor en el líquido receptor.

10 ALL00116 resultó tener una mejora de flujo de 9,2 frente al compuesto precursor, la base de buprenorfina. Los valores de flujo de la base de buprenorfina fueron de $0,3 \pm 0,2$ nmol/cm²/h, y la buprenorfina total de ALL00116 fue de $2,7 \pm 0,7$ nmol/cm²/h. La cantidad acumulada de fármaco (nmol) para la base de buprenorfina fue de $3,4 \pm 2,8$ en comparación con la buprenorfina total de ALL00116, que fue de $30,4 \pm 7,0$. Las concentraciones de la piel para la base de buprenorfina fueron de $1,1 \pm 0,6$ µmol/g en comparación con la buprenorfina total de ALL00116, que fue de $22,7 \pm 6,8$.

Los gráficos muestran la cantidad acumulada (nmol) del fármaco precursor/profármaco penetrado durante el período de estudio de 24 h.

Apartado IV. Tablas

15 **Tabla 1. Buprenorfina y profármacos de buprenorfina**

Compuesto	Fórmula molecular	Peso molecular	Punto de fusión
Buprenorfina	C ₂₉ H ₄₁ NO ₄	467,64	212-215 °C
ALL00106	C ₃₇ H ₅₅ NO ₉	657,83	-
ALL00107	C ₃₁ H ₄₃ NO ₆	525,68	184-188 °C
ALL00108	C ₃₆ H ₅₃ NO ₈	627,81	195-198 °C
ALL00110	C ₃₄ H ₄₉ NO ₈	599,75	-

La Tabla 1 muestra la fórmula molecular, el peso molecular y algunos puntos de fusión para varios compuestos, incluyendo la buprenorfina y cuatro profármacos de buprenorfina identificados como ALL00106, ALL00107, ALL00108 y ALL00109. La estructura molecular para cada uno de estos profármacos de buprenorfina se muestra en las Fórmulas II-V.

20 **Tabla 2. Datos de penetración de la buprenorfina (n = 3) en propilenglicol**

Compuesto	Concentración en la piel a las 24 h (µmol/g)	Cantidad acumulada en 24 horas (nmol)	Cantidad acumulada a las 48 horas (nmol)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Tiempo de retardo (h)
Buprenorfina	$1,1 \pm 0,2$	$18,9 \pm 8,0$	$35,3 \pm 8,7$	$0,70 \pm 0,06$	$5,7 \pm 0,0$

25 La Tabla 2 muestra la penetración *in vitro* de la buprenorfina en un vehículo de propilenglicol. Los datos de la Tabla 2 proporcionan la concentración en la piel a las 24 h en µmol de buprenorfina por gramo de piel, la cantidad acumulada en 24 h y 48 h de buprenorfina que ha penetrado en la muestra de piel (nmol), el flujo de buprenorfina total en unidades de nmol/cm²/h y el tiempo de retardo en horas. El flujo es una medida de la cantidad de sustancia (buprenorfina en la Tabla 2) que atraviesa una superficie predeterminada (1 cm² en la Tabla 2) por unidad de tiempo. El tiempo de retardo es una medida del tiempo que tarda un fármaco en establecer un gradiente de concentración uniforme en la piel.

Tabla 3. Datos de penetración de la buprenorfina (n = 3), ALL00106 (n = 4) y ALL00107 (n = 3) en propilenglicol

Compuesto	Concentración en la piel a las 24 h (µmol/g)	Cantidad acumulada en 24 horas (nmol)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Mejora del flujo	Tiempo de retardo (h)
Buprenorfina	$0,7 \pm 0,4$	$9,8 \pm 1,4$	$0,45 \pm 0,04$	-	$2,0 \pm 1,4$
ALL00106	$0,2 \pm 0,1$ (Bup) $2,1 \pm 1,5$ (PD)	$11,4 \pm 0,8$	$0,54 \pm 0,07$	1,20	NA
ALL00107	$0,1 \pm 0,0$ (Bup) $1,6 \pm 0,7$ (PD)	$11,5 \pm 1,8$	$0,53 \pm 0,07$	1,18	$0,4 \pm 0,2$

*En la piel de células tratadas con profármaco, se midieron tanto el profármaco intacto como el fármaco precursor.

30 La Tabla 3 muestra la penetración *in vitro* de la buprenorfina y profármacos de buprenorfina en un vehículo de propilenglicol. Los datos de la Tabla 3 proporcionan la concentración en la piel a las 24 h en µmol de buprenorfina y

5 profármaco (si se administra) por gramo de piel, la cantidad acumulada en 24 h de buprenorfina que ha penetrado en la muestra de piel (nmol), el flujo total de buprenorfina en unidades de nmol/cm²/h, la mejora del flujo y el tiempo de retardo en horas. Los valores de mejora de flujo de 1,20 para ALL00106 (0,54 ± 0,07/0,45 ± 0,04) y 1,18 (0,53 ± 0,07/0,45 ± 0,04) para ALL00107 muestran el aumento en el flujo de profármacos de buprenorfina ALL00106 y ALL00107 con respecto al flujo de buprenorfina. También se muestra en la Tabla 3 un aumento tanto en la concentración en la piel a las 24 h (µmol/g) como en la cantidad acumulada en 24 h (nmol) de los profármacos de buprenorfina ALL00106 y ALL00107 con respecto a la de la buprenorfina.

Tabla 4. Datos de penetración de la buprenorfina (n = 3) en propilenglicol (líquido receptor de etanol ac. al 10%)

Compuesto	Concentración en la piel a las 24 h (µmol/g)	Cantidad acumulada en 24 horas (nmol)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Tiempo de retardo (h)
Buprenorfina	0,3 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,08 ± 0,02	16,8 ± 0,2

10 La Tabla 4 muestra la penetración *in vitro* de la buprenorfina en un portador de propilenglicol con un líquido receptor de etanol acuoso al 10%. Los datos de la Tabla 4 proporcionan la concentración en la piel a las 24 h en µmol de buprenorfina por gramo de piel, la cantidad acumulada de buprenorfina en 24 h que ha penetrado en la muestra de piel (nmol), el flujo de la buprenorfina en unidades de nmol/cm²/h y el tiempo de retardo en horas. El flujo y el tiempo de retardo tienen el significado que se establece con respecto a la Tabla 2.

15 **Tabla 5. Datos de penetración de la buprenorfina (n = 3) en propilenglicol (líquido receptor de etanol ac. al 25%)**

Compuesto	Concentración en la piel a las 24 h (µmol/g)	Cantidad acumulada en 24 horas (nmol)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Tiempo de retardo (h)
Buprenorfina	0,5 ± 0,1	0,7 ± 0,2	0,08 ± 0,03	13,6 ± 2,5

20 La Tabla 5 muestra la penetración *in vitro* de la buprenorfina en un vehículo de propilenglicol con un líquido receptor de etanol acuoso al 25%. Los datos de la Tabla 5 proporcionan la concentración en la piel a las 24 h en µmol de buprenorfina por gramo de piel, la cantidad acumulada de buprenorfina en 24 h que ha penetrado en la muestra de piel (nmol), el flujo de la buprenorfina en unidades de nmol/cm²/h y el tiempo de retardo en horas. El flujo y el tiempo de retardo tienen el significado que se establece con respecto a la Tabla 2.

Tabla 6. Datos de penetración de la buprenorfina (n = 2), ALL00107 (n = 3) y ALL00108 (n = 2) en propilenglicol (líquido receptor de etanol ac. al 25%)

Compuesto	Concentración en la piel a las 24 h (µmol/g)	Cantidad acumulada en 24 horas (nmol)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Mejora del flujo	Tiempo de retardo (h)
Buprenorfina	0,4 ± 0,1	4,2 ± 0,6	0,43 ± 0,03	-	14,0 ± 0,9
Buprenorfina total (ALL00107)	2,0 ± 0,7	1,5 ± 0,8	0,17 ± 0,06	0,40	15,0 ± 1,2
Buprenorfina de ALL00107	0,1 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,06 ± 0,00		13,0 ± 0,4
ALL00107	1,9 ± 0,7	0,9 ± 0,8	-		
Buprenorfina total (ALL00108)	1,4 ± 0,4	17,3 ± 1,6	1,01 ± 0,07	2,35	6,0 ± 0,5
Buprenorfina de ALL00108	0,4 ± 0,1	9,7 ± 0,4	0,90 ± 0,07		12,5 ± 1,3
ALL00108	1,0 ± 0,3	7,6 ± 2,0	-		

*Buprenorfina total = equivalentes de buprenorfina total administrados en forma de buprenorfina y/o profármaco

25 La Tabla 6 muestra la penetración *in vitro* de la buprenorfina en un vehículo de propilenglicol con un líquido receptor de etanol acuoso al 25%. Los datos de la Tabla 6 proporcionan la concentración en la piel a las 24 h en µmol de buprenorfina y profármaco (si se administra) por gramo de piel, la cantidad acumulada de buprenorfina en 24 h que ha penetrado en la muestra de piel (nmol), el flujo de la buprenorfina en unidades de nmol/cm²/h, la mejora del flujo y el tiempo de retardo en horas. Los valores de mejora del flujo de 0,40 para ALL00107 (0,17 ± 0,06/0,43 ± 0,03) y 2,35 (1,01 ± 0,07/0,43 ± 0,03) para ALL00108 muestran el aumento en el flujo del profármaco de buprenorfina ALL00108 con respecto al flujo de buprenorfina, mientras que el flujo disminuye para ALL00107 con respecto a la buprenorfina, pues la mejora del flujo es inferior a uno. También se muestra en la Tabla 6 un aumento tanto en la concentración en la piel a las 24 h (µmol/g) como en la cantidad acumulada en 24 h (nmol) de profármaco de buprenorfina ALL00108 con respecto a la de la buprenorfina.

30

Tabla 7. Profármacos de buprenorfina adicionales

Compuesto	Fórmula molecular	Peso molecular
ALL00113	C ₃₅ H ₅₁ NO ₈	613,78
ALL00114	C ₃₄ H ₄₉ NO ₇	583,76
ALL00115	C ₃₉ H ₅₉ NO ₁₀	701,89
ALL00116	C ₃₈ H ₅₇ NO ₉	671,86

La Tabla 7 muestra la fórmula molecular y el peso molecular para cuatro profármacos de buprenorfina identificados como ALL00113, ALL00114, ALL00115 y ALL00116. La estructura molecular para cada uno de estos profármacos de buprenorfina se muestra en las Fórmulas VI-IX.

5 **Tabla 8. Datos de penetración de la buprenorfina (n = 2), ALL00106 (n = 3), ALL00107 (n = 3) y ALL00108 (n = 3) en la formulación de gel**

Compuesto	Concentración en la piel a las 24 h (µmol/g)	Cantidad acumulada en 24 horas (nmol)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Mejora del flujo	Tiempo de retardo (h)
Buprenorfina	6,3 ± 1,3	12,4 ± 3,1	0,9 ± 0,2		3,3 ± 0,6
Buprenorfina total (ALL00106)	12,2 ± 3,6	5,5 ± 0,5	0,4 ± 0,1	0,4	6,5 ± 1,1
Buprenorfina de ALL00106	0,3 ± 0,1	1,7 ± 0,3	0,2 ± 0,1		4,7 ± 1,5
ALL00106	11,9 ± 3,6	3,8 ± 0,3	0,3 ± 0,0		8,2 ± 0,8
Buprenorfina total (ALL00107)	4,1 ± 0,4	16,9 ± 2,6	0,8 ± 0,2	0,9	6,7 ± 0,0
Buprenorfina de ALL00107	0,5 ± 0,0	2,7 ± 0,5	0,1 ± 0,0		5,1 ± 0,0
ALL00107	4,0 ± 0,1	14,2 ± 2,4	0,7 ± 0,1		3,5 ± 4,8
Buprenorfina total (ALL00108)	2,2 ± 1,8	21,0 ± 6,7	1,2 ± 0,6	1,3	7,8 ± 0,8
Buprenorfina de ALL00108	0,2 ± 0,2	21,0 ± 6,7	1,2 ± 0,6		7,8 ± 0,8
ALL00108	1,9 ± 1,6	-	-		-

*Buprenorfina total = equivalentes de buprenorfina total administrados en forma de buprenorfina y/o profármaco

La Tabla 8 muestra la penetración *in vitro* de la buprenorfina y profármacos de buprenorfina en una formulación en gel. Los datos de la Tabla 8 proporcionan la concentración en la piel a las 24 h en µmol de buprenorfina y profármaco (si se administra) por gramo de piel, la cantidad acumulada de buprenorfina en 24 h que ha penetrado en la muestra de piel (nmol), el flujo de la buprenorfina total en unidades de nmol/cm²/h, la mejora del flujo y el tiempo de retardo en horas. El valor de mejora del flujo de 1,3 para ALL00108 (1,2 ± 0,6/0,9 ± 0,2) muestra el aumento en el flujo del profármaco de buprenorfina ALL00108 con respecto al flujo de buprenorfina. También se muestra en la Tabla 8 un aumento tanto en la concentración en la piel a las 24 h (µmol/g) de la buprenorfina total para el profármaco de buprenorfina ALL00106 como en la cantidad acumulada en 24 h (nmol) de la buprenorfina total para los profármacos de buprenorfina ALL00107 y ALL00108 con respecto a la de la buprenorfina.

10 **Tabla 9. Datos de penetración de la buprenorfina (n = 3), ALL00106 (n = 3) y ALL00110 (n = 2) en propilenglicol**

Compuesto	Concentración en la piel a las 24 h (µmol/g)	Cantidad acumulada en 24 horas (nmol)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Mejora del flujo	Tiempo de retardo (h)
Buprenorfina	1,6 ± 1,6	15,9 ± 2,3	1,2 ± 0,2		11,4 ± 1,5
Buprenorfina total (ALL00106)	11,9 ± 4,4	48,9 ± 17,6	3,8 ± 1,1	3,2	10,6 ± 1,3
Buprenorfina de ALL00106	1,6 ± 0,4	30,1 ± 13,2	2,3 ± 0,8		10,2 ± 1,4
ALL00106	10,4 ± 4,0	18,8 ± 4,6	1,5 ± 0,3		11,1 ± 1,2
Buprenorfina total (ALL00110)	14,1 ± 3,2	27,0 ± 2,4	2,4 ± 0,3	2,0	11,9 ± 2,7
Buprenorfina de ALL00110	2,5 ± 0,4	27,0 ± 2,4	2,4 ± 0,3		11,9 ± 2,7
ALL00110	11,6 ± 2,8	-	-		-

*Buprenorfina total = equivalentes de buprenorfina total administrados en forma de buprenorfina y/o profármaco

La Tabla 9 muestra la penetración *in vitro* de la buprenorfina y profármacos de buprenorfina en un vehículo de propilenglicol. Los datos de la Tabla 9 proporcionan la concentración en la piel a las 24 h en µmol de buprenorfina y

5 profármaco (si se administra) por gramo de piel, la cantidad acumulada de buprenorfina en 24 h que ha penetrado en la muestra de piel (nmol), el flujo de la buprenorfina total en unidades de nmol/cm²/h, la mejora del flujo y el tiempo de retardo en horas. El valor de mejora del flujo de 3,2 para ALL00106 (3,8 ± 1,1/1,2 ± 0,2) y 2,0 para ALL00110 (2,4 ± 0,3/1,2 ± 0,2) muestra el aumento en el flujo de los profármacos de buprenorfina ALL00106 y ALL00110 con respecto al flujo de buprenorfina. También se muestra en la Tabla 9 un aumento en la concentración en la piel a las 24 h (µmol/g) y en la cantidad acumulada en 24 h (nmol) de la buprenorfina total para los profármacos de buprenorfina ALL00106 y ALL00110 con respecto a la de la buprenorfina.

Tabla 10. Datos de penetración de la buprenorfina (n = 3), ALL00110 (n = 3), ALL00114 (n = 3) y ALL00115 (n = 2) en la formulación en gel

Compuesto	Concentración en la piel a las 24 h (µmol/g)	Cantidad acumulada en 24 horas (nmol)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Mejora del flujo	Tiempo de retardo (h)
Buprenorfina	8,3 ± 4,0	2,5 ± 1,0	0,2 ± 0,0	-	6,0 ± 1,8
Buprenorfina total (ALL00110)	7,8 ± 7,5	1,9 ± 1,0	0,1 ± 0,1	0,7	12,4 ± 1,1
Buprenorfina de ALL00110	0,7 ± 0,6	1,9 ± 1,0	0,1 ± 0,1		12,4 ± 4,1
ALL00110	7,1 ± 6,9	-	-		-
Buprenorfina total (ALL00114)	7,4 ± 2,8	6,3 ± 1,7	0,5 ± 0,2	2,5	11,3 ± 5,8
Buprenorfina de ALL00114	0,2 ± 0,1	6,3 ± 1,7	0,5 ± 0,2		11,3 ± 5,8
ALL00114	7,1 ± 2,8	-	-		-
Buprenorfina total (ALL00115)	1,4 ± 0,4	4,5 ± 1,3	0,2 ± 0,1	1,2	7,6 ± 0,5
Buprenorfina de ALL00115	0,1 ± 0,0	TA	-		
ALL00115	3,4 ± 0,6	4,5 ± 1,3	0,2 ± 0,1		7,6 ± 0,5

*Buprenorfina total = equivalentes de buprenorfina total administrados en forma de buprenorfina y/o profármaco

10 La Tabla 10 muestra la penetración *in vitro* de la buprenorfina y profármacos de buprenorfina en una formulación en gel. Los datos de la Tabla 10 proporcionan la concentración en la piel a las 24 h en µmol de buprenorfina y profármaco (si se administra) por gramo de piel, la cantidad acumulada de buprenorfina en 24 h que ha penetrado en la muestra de piel (nmol), el flujo de la buprenorfina total en unidades de nmol/cm²/h, la mejora del flujo y el tiempo de retardo en horas. El valor de mejora del flujo de 2,5 para ALL00114 (0,5 ± 0,2/0,2 ± 0,0) y 1,2 para ALL00115 (0,2 ± 0,1/0,2 ± 0,0) muestra el aumento en el flujo de los profármacos de buprenorfina ALL00114 y ALL00115 con respecto al flujo de buprenorfina. También se muestra en la Tabla 10 un aumento en la cantidad acumulada en 24 h (nmol) de la buprenorfina total para los profármacos de buprenorfina ALL00114 y ALL00115 con respecto a la de la buprenorfina.

Tabla 11. Datos de penetración de la buprenorfina (n = 3), ALL00108 (n = 2), ALL00114 (n = 2) y ALL00115 (n = 2) en propilenglicol

Compuesto	Concentración en la piel a las 24 h (µmol/g)	Cantidad acumulada en 24 horas (nmol)	Flujo (nmol/cm ² /h)	Mejora del flujo	Tiempo de retardo (h)
Buprenorfina	1,1 ± 0,1	3,0 ± 0,7	0,3 ± 0,1	-	13,8 ± 0,8
Buprenorfina total (ALL00108)	2,4 ± 0,7	5,8 ± 0,7	0,5 ± 0,0	1,7	10,9 ± 2,4
Buprenorfina de ALL00108	ND	5,8 ± 0,7	0,5 ± 0,0		10,9 ± 2,4
ALL00108	2,4 ± 0,7	-	-		-

(Continuación)

Compuesto	Concentración en la piel a las 24 h ($\mu\text{mol/g}$)	Cantidad acumulada en 24 horas (nmol)	Flujo ($\text{nmol/cm}^2/\text{h}$)	Mejora del flujo	Tiempo de retardo (h)
Buprenorfina total (ALL00114)	$20,0 \pm 0,9$	$8,8 \pm 0,0$	$0,9 \pm 0,1$	3,0	$13,2 \pm 0,9$
Buprenorfina de ALL00114	$0,9 \pm 0,0$	$8,8 \pm 0,0$	$0,9 \pm 0,1$		$13,2 \pm 0,9$
ALL00114	$19,1 \pm 0,9$	-	-		-
Buprenorfina total (ALL00115)	$8,8 \pm 0,2$	$6,0 \pm 1,3$	$0,7 \pm 0,2$	2,3	$9,4 \pm 8,5$
Buprenorfina de ALL00115	ND	TA	-		-
ALL00115	$0,8 \pm 0,2$	$6,0 \pm 1,3$	-		-

*Buprenorfina total = equivalentes de buprenorfina total administrados en forma de buprenorfina y/o profármaco

5 La Tabla 11 muestra la penetración *in vitro* de la buprenorfina y profármacos de buprenorfina en un vehículo de propilenglicol. Los datos de la Tabla 11 proporcionan la concentración en la piel a las 24 h en μmol de buprenorfina y profármaco (si se administra) por gramo de piel, la cantidad acumulada de buprenorfina en 24 h que ha penetrado en la muestra de piel (nmol), el flujo de la buprenorfina en unidades de $\text{nmol/cm}^2/\text{h}$, la mejora del flujo y el tiempo de retardo en horas. El valor de mejora del flujo de 1,7 para ALL00108 ($0,5 \pm 0,0/0,3 \pm 0,1$), 3,0 para ALL00114 ($0,9 \pm 0,1/0,3 \pm 0,1$) y 2,3 para ALL00115 ($0,7 \pm 0,2/0,3 \pm 0,1$) muestra el aumento en el flujo de los profármacos de buprenorfina ALL00108, ALL00114 y ALL00115 con respecto al flujo de buprenorfina. También se muestra en la Tabla 11 un aumento en la concentración en la piel a las 24 h ($\mu\text{mol/g}$) para los profármacos de buprenorfina ALL00108 y ALL00114 y en la cantidad acumulada en 24 h (nmol) de la buprenorfina total para los profármacos de buprenorfina ALL00108, ALL00114 y ALL00115 con respecto a la de la buprenorfina.

Tabla 12. Datos de penetración de la buprenorfina (n = 3) y ALL00116 (n = 3) en propilenglicol/etanol [96: 4]

Compuesto	Concentración en la piel a las 24 h ($\mu\text{mol/g}$)	Cantidad acumulada en 24 horas (nmol)	Flujo ($\text{nmol/cm}^2/\text{h}$)	Mejora del flujo	Tiempo de retardo (h)
Buprenorfina	$1,1 \pm 0,6$	$3,4 \pm 2,8$	$0,3 \pm 0,2$	-	$12,5 \pm 2,1$
Buprenorfina total (ALL00116)	$22,7 \pm 6,8$	$30,4 \pm 7,0$	$2,7 \pm 0,7$	9,2	$12,3 \pm 1,2$
Buprenorfina de ALL00116	$2,4 \pm 0,9$	$8,7 \pm 1,2$	$0,8 \pm 0,2$		$13,2 \pm 0,8$
ALL00116	$20,4 \pm 5,8$	$21,7 \pm 6,7$	$1,9 \pm 0,6$		$11,8 \pm 1,4$

*Buprenorfina total = equivalentes de buprenorfina total administrados en forma de buprenorfina y/o profármaco

15 La Tabla 12 muestra la penetración *in vitro* de la buprenorfina y un profármaco de buprenorfina en un vehículo de propilenglicol/etanol [96/4]. Los datos de la Tabla 12 proporcionan la concentración en la piel a las 24 h en μmol de buprenorfina y profármaco (si se administra) por gramo de piel, la cantidad acumulada de buprenorfina en 24 h que ha penetrado en la muestra de piel (nmol), el flujo de la buprenorfina total en unidades de $\text{nmol/cm}^2/\text{h}$, la mejora del flujo y el tiempo de retardo en horas. El valor de mejora de flujo de 9,2 para ALL00116 ($2,7 \pm 0,7/0,3 \pm 0,2$) muestra el aumento en el flujo del profármaco de buprenorfina ALL00116 con respecto al flujo para la buprenorfina. También se muestran en la Tabla 11 un aumento en la concentración en la piel a las 24 h ($\mu\text{mol/g}$) y en la cantidad acumulada en 24 h (nmol) de la buprenorfina total para el profármaco de buprenorfina ALL00116 con respecto a la de la buprenorfina.

Tabla 13. Datos de penetración de la buprenorfina (n = 2), ALL00113 (n = 3) y ALL00116 (n = 3) en la formulación en gel

Compuesto	Concentración en la piel a las 24 h ($\mu\text{mol/g}$)	Cantidad acumulada en 24 horas (nmol)	Flujo ($\text{nmol/cm}^2/\text{h}$)	Mejora del flujo	Tiempo de retardo (h)
Buprenorfina	$10,7 \pm 5,3$	$3,5 \pm 1,8$	$0,4 \pm 0,1$	-	$3,6 \pm 1,3$
Buprenorfina total (ALL00113)	$0,9 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,2$	$0,05 \pm 0,01$	0,1	$7,9 \pm 0,9$
Buprenorfina de ALL00113	$0,1 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,2$	$0,05 \pm 0,01$		$7,9 \pm 0,9$
ALL00113	$0,8 \pm 0,1$	-	-		-
Buprenorfina total (ALL00116)	$3,5 \pm 0,9$	$5,5 \pm 0,6$	$0,4 \pm 0,1$	1,2	$7,2 \pm 0,6$
Buprenorfina de ALL00116	$0,2 \pm 0,0$	$5,5 \pm 0,6$	$0,4 \pm 0,1$		$7,2 \pm 0,6$
ALL00116	$3,3 \pm 0,8$	-	-		-

*Buprenorfina total = equivalentes de buprenorfina total administrados en forma de buprenorfina y/o profármaco

5 La Tabla 13 muestra la penetración *in vitro* de la buprenorfina y profármacos de buprenorfina en una formulación en gel. Los datos de la Tabla 13 proporcionan la concentración en la piel a las 24 h en μmol de buprenorfina y profármaco (si se administra) por gramo de piel, la cantidad acumulada de buprenorfina en 24 h que ha penetrado en la muestra de piel (nmol), el flujo de la buprenorfina total en unidades de $\text{nmol}/\text{cm}^2/\text{h}$, la mejora del flujo y el tiempo de retardo en horas. El valor de mejora del flujo de 1,2 para ALL00116 ($0,4 \pm 0,1/0,4 \pm 0,1$) muestra el aumento en el flujo para el profármaco de buprenorfina ALL00116 con respecto al flujo de buprenorfina. También se muestra en la Tabla 12 un aumento en la cantidad acumulada en 24 h (nmol) de la buprenorfina total para el profármaco de buprenorfina ALL00116 con respecto a la de la buprenorfina.

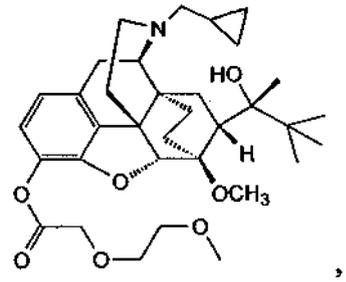
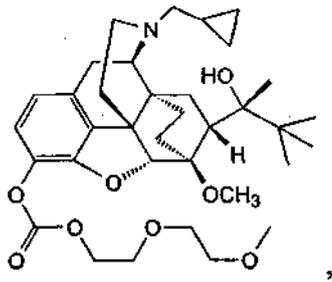
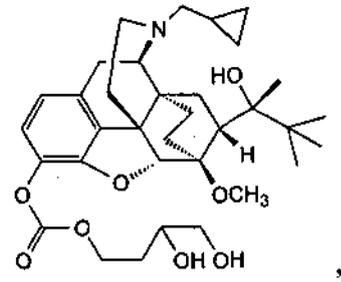
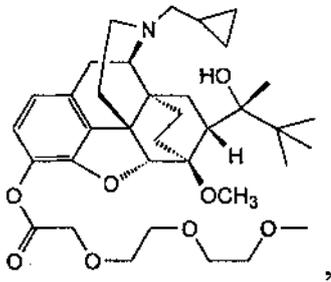
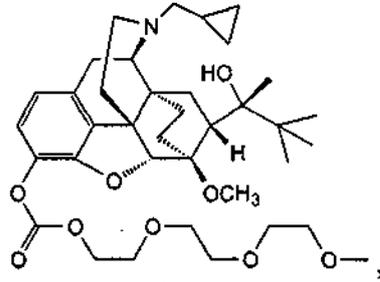
10 El uso de los términos "un" y "una" y "el", "la", "los" y "las" y las referencias similares en el contexto de la presente divulgación (especialmente, en el contexto de las reivindicaciones que figura a continuación) han de interpretarse como que engloban la forma tanto en singular como en plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o esté claramente contradicho por el contexto. Todos los procedimientos y etapas de procedimientos individuales descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado o simultáneamente a menos que se indique lo contrario en el presente documento o esté claramente contradicho por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o expresiones de ejemplo (tales como, por ejemplo, preferido/a, preferentemente) proporcionado en el presente documento pretende meramente ilustrar mejor el contenido de la divulgación, y no plantea ninguna limitación en el alcance de las reivindicaciones. Ninguna expresión de la memoria descriptiva se debe interpretar como que indica algún elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la presente divulgación.

20 El uso de valores numéricos individuales se expresa como aproximaciones, como si los valores estuvieran precedidos del término "aproximadamente". Del mismo modo, los valores numéricos de los diversos intervalos especificados en la presente solicitud, a menos que se indique expresamente lo contrario, se expresan como aproximaciones, como si los valores mínimo y máximo de los intervalos establecidos estuvieran ambos precedidos por el término "aproximadamente". De esta manera, se pueden usar variaciones por encima y por debajo de los intervalos establecidos para lograr sustancialmente los mismos resultados que con los valores que se encuentran dentro de los intervalos. Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" cuando se refiere a un valor numérico tendrá su significado literal y habitual para el experto habitual en la materia con el que la materia objeto desvelada está más estrechamente relacionada o la técnica relevante para el intervalo o el elemento en cuestión. La cantidad de ampliación desde el límite numérico estricto depende de muchos factores. Por ejemplo, algunos de los factores que se pueden considerar incluyen la criticidad del elemento y/o el efecto que una cantidad dada de variación tendrá sobre el rendimiento de la materia objeto reivindicada, así como otras consideraciones conocidas por los expertos en la materia. Como se usa en el presente documento, el uso de diferentes cantidades de dígitos significativos para diferentes valores numéricos no pretende limitar cómo el uso del término "aproximadamente" servirá para ampliar un determinado valor o intervalo numérico. Por lo tanto, en términos generales, "aproximadamente" amplía el valor numérico. Además, la divulgación de los intervalos pretende ser como un intervalo continuo que incluya cada valor entre los valores mínimo y máximo, más la ampliación del intervalo proporcionado por el uso del término "aproximadamente". Por lo tanto, cuando, en el presente documento, se citan intervalos de valores simplemente pretenden servir como un procedimiento abreviado para referirse individualmente a cada valor por separado perteneciente al intervalo, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se incorpora en la memoria descriptiva como si se citara individualmente en el presente documento.

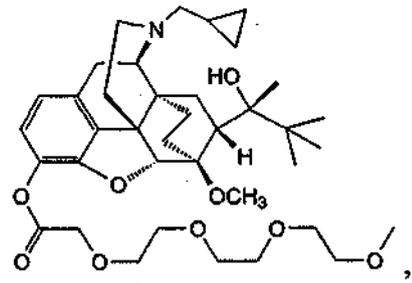
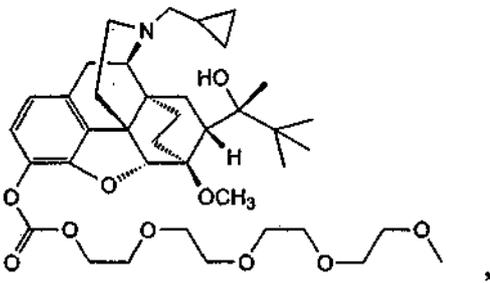
45 Se ha de entender que cualquier intervalo, proporción e intervalos de proporciones que pueda estar formado por, o derivar de, cualquiera de los datos desvelados en el presente documento representa realizaciones adicionales de la presente divulgación, y se incluyen como parte de la divulgación como si se establecieron explícitamente. Esto incluye los intervalos que se pueden formar que incluyen o no un límite superior y/o inferior finito. Por consiguiente, un experto en la materia más estrechamente relacionada con un determinado intervalo, proporción e intervalos de proporciones apreciará que dichos valores son inequívocamente derivables de los datos presentados en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



5

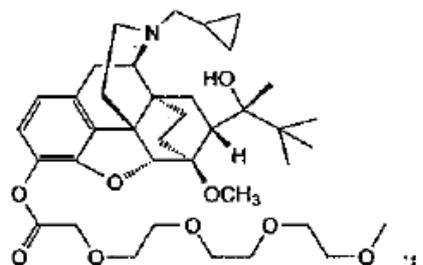
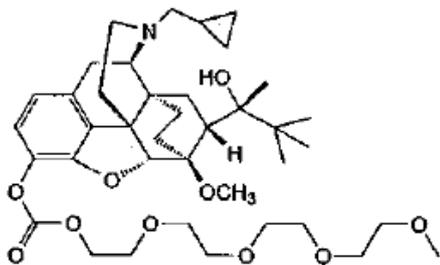
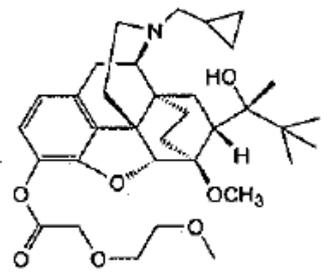
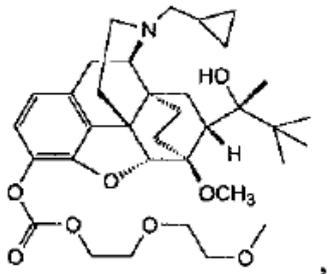
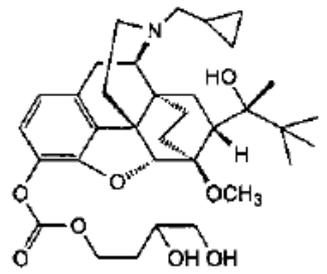
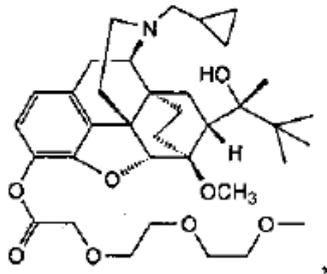
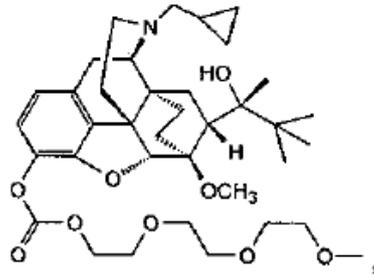


y sales de los anteriores.

2. Una composición farmacéutica que comprende:

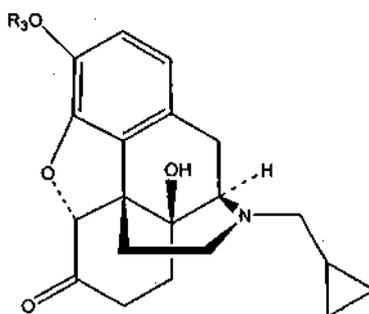
10

(a) un profármaco de buprenorfina o una sal del mismo seleccionado del grupo que consiste en:

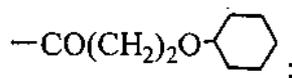


y
(b) un excipiente farmacéutico.

- 5 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, que comprende además un segundo compuesto seleccionado del grupo que consiste en naltrexona, 6-β-naltrexol, nalmeveno, naloxona y profármacos de los anteriores.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, que comprende además un segundo compuesto que tiene la fórmula:



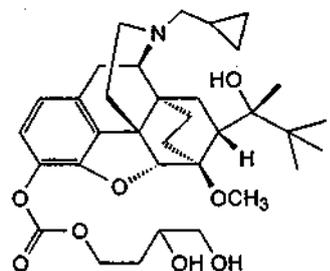
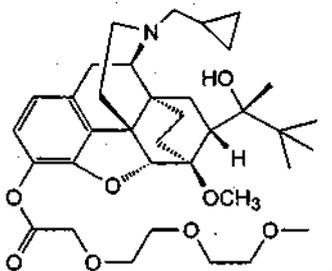
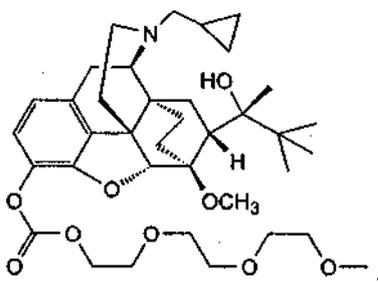
en la que R_3 es seleccionado del grupo que consiste en: H; $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$; $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{COCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $-\text{CON}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$; $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$;

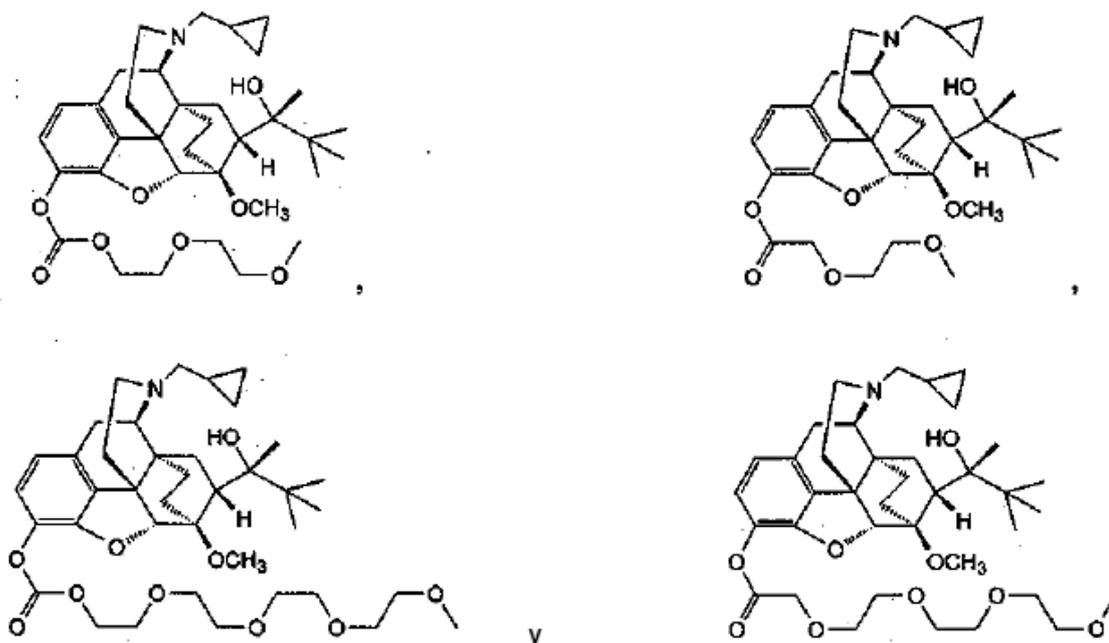


5 y $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, que comprende además un segundo compuesto seleccionado del grupo que consiste en: naltrexona; 3-O-pivalil-naltrexona; 3-O-isovaleril-naltrexona; 3-O-(2'-etilbutiril)naltrexona; 3-O-isobutiril-naltrexona; 3-O-isopropiloxycarbonil-naltrexona; 3-O-*tert*-butiloxycarbonil-naltrexona; *N,N*-dimetil-3-O-carbamato-naltrexona; *N,N*-dietil-3-O-carbamato-naltrexona; y *N,N*-diisopropil-3-O-carbamato-naltrexona.

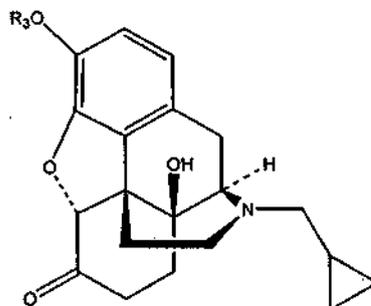
10 6. Una composición farmacéutica que comprende un profármaco de buprenorfina o una sal del mismo seleccionado del grupo que consiste en:



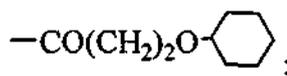


para su uso en el tratamiento de la dependencia de opioides, alcoholismo y dolor en un mamífero, en el que la composición está destinada a su aplicación en la piel de un mamífero.

5 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que un segundo compuesto que tiene la fórmula:



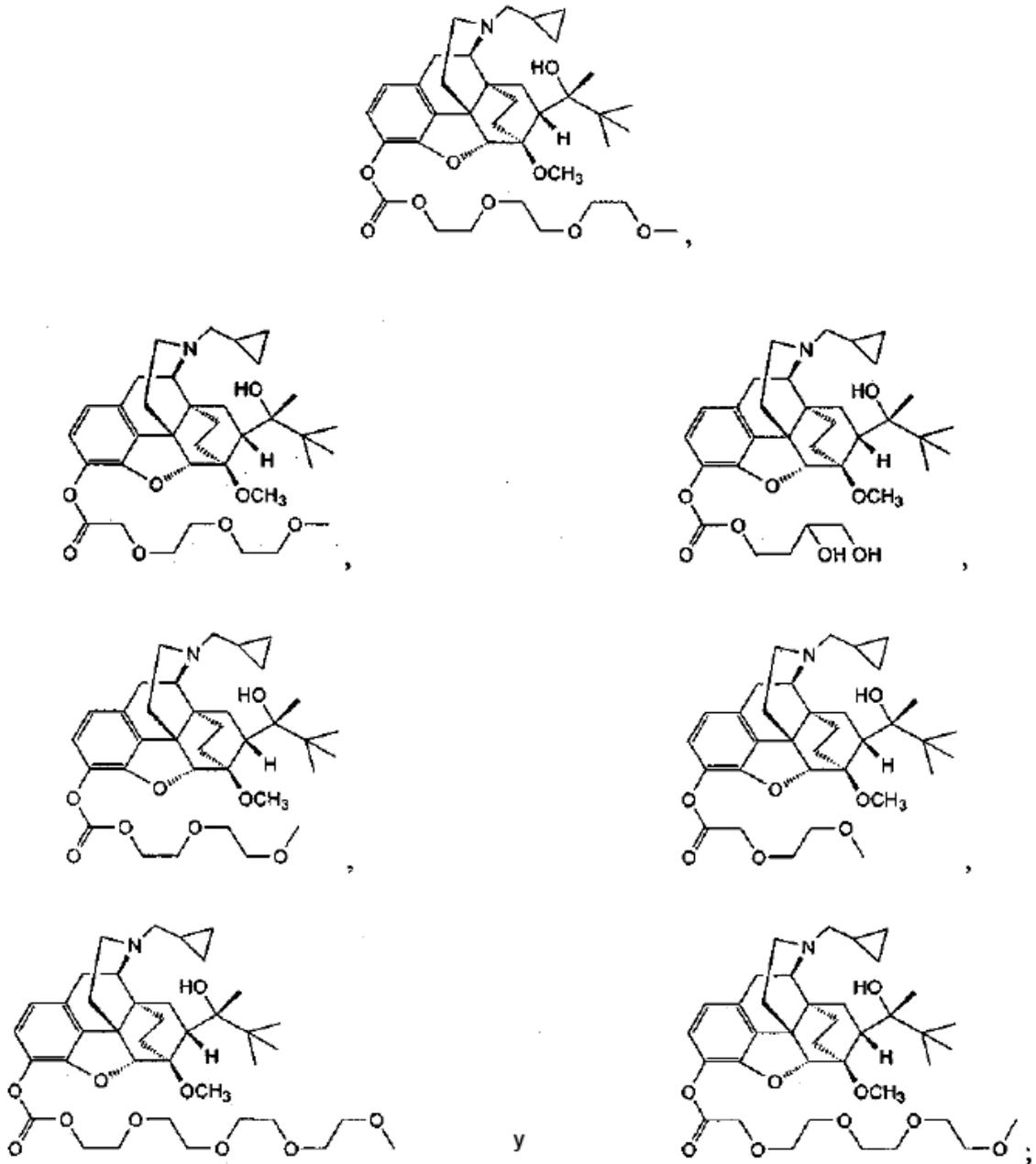
en la que R₃ es seleccionado del grupo que consiste en: H; -COC(CH₃)₃; -COCH(CH₃)₂; -COCH₂CH(CH₃)₂; -COCH(CH₂CH₃)₂; -CON(CH₂CH₃)₂; -CON(CH(CH₃)₂)₂; -COOCH(CH₃)₂;



10 y -CO(CH₂)₂OCH₃; también está destinado a su inclusión en la composición farmacéutica aplicada a la piel de un mamífero.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que un segundo compuesto seleccionado del grupo que consiste en: naltrexona; 3-O-pivalil-naltrexona; 3-O-isovaleril-naltrexona; 3-O-(2'-etilbutiril)naltrexona; 3-O-isobutiril-naltrexona; 3-O-isopropiloxycarbonil-naltrexona; 3-O-*tert*-butiloxycarbonil-naltrexona; *N,N*-dimetil-3-O-carbamato-naltrexona; *N,N*-dietil-3-O-carbamato-naltrexona; y *N,N*-diisopropil-3-O-carbamato-naltrexona; también está destinado a su inclusión en la composición farmacéutica aplicada a la piel de un mamífero.

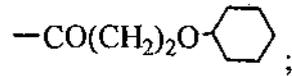
9. Uso de un profármaco de buprenorfina o una sal del mismo seleccionado del grupo que consiste en:



para la preparación de una composición farmacéutica con un excipiente farmacéuticamente aceptable para su aplicación en la piel de un mamífero.

5 10. Uso de una composición que comprende un profármaco de buprenorfina o una sal del mismo y un profármaco de naltrexona, en el que el profármaco de buprenorfina es seleccionado del grupo que consiste en:

en la que R₃ es seleccionado del grupo que consiste en: H; -COC(CH₃)₃; -COCH(CH₃)₂; -COCH₂CH(CH₃)₂; -COCH(CH₂CH₃)₂; -CON(CH₂CH₃)₂; -CON(CH(CH₃)₂)₂; -COOCH(CH₃)₂;



- 5 y -CO(CH₂)₂OCH₃;
para la preparación de una composición farmacéutica con un excipiente farmacéuticamente aceptable para su aplicación en la piel de un mamífero.

Figura 1

Perfil de penetración (24 h) de buprenorfina (n = 3) en formulación de propilenglicol

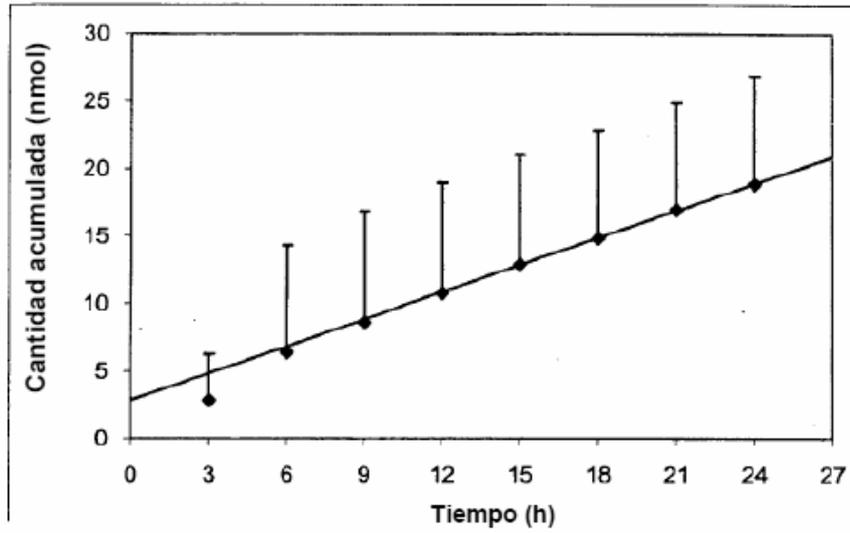


Figura 2

Perfil de penetración (48 h) de buprenorfina (n = 3) en formulación de propilenglicol

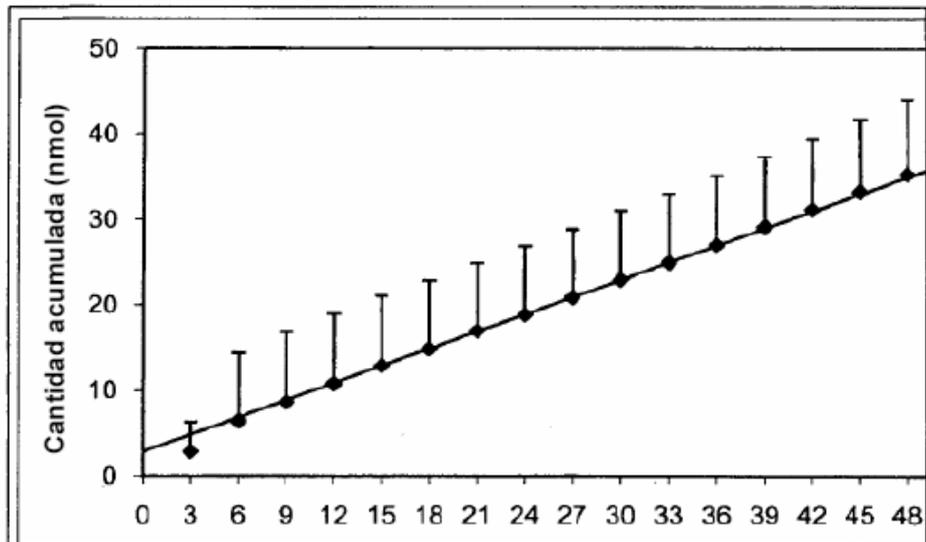


Figura 3

Perfil de penetración de buprenorfina (n = 3), ALL00106 (n = 4) y ALL00107 (n = 3) en formulación de propilenglicol

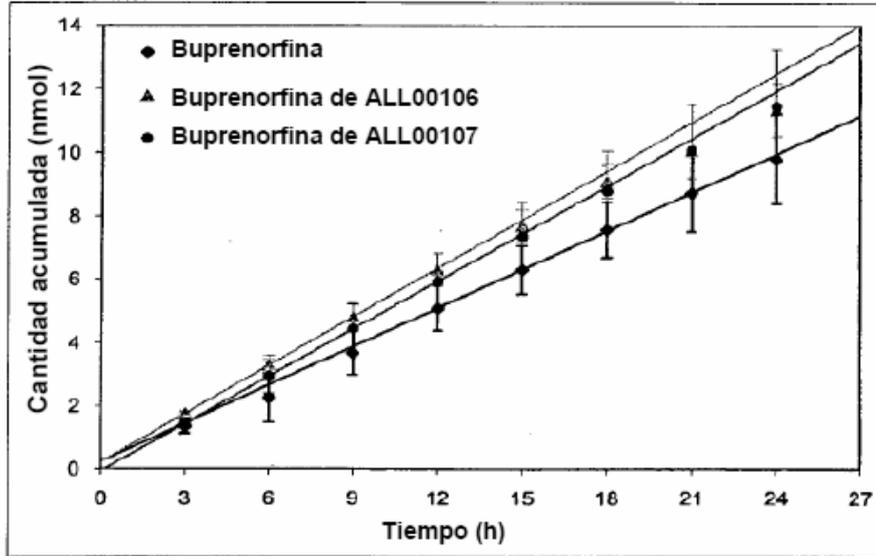


Figura 4

Disposición en la piel de la buprenorfina (n = 3), ALL00106 (n = 4) y ALL00107 (n = 3) en formulación de propilenglicol

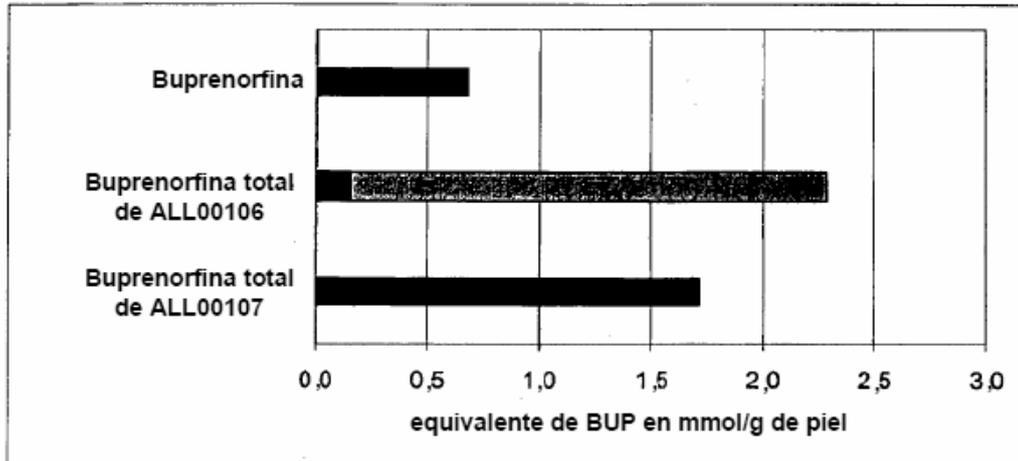


Figura 5

Perfil de penetración de la buprenorfina (n = 2), ALL00107 (n = 3) y ALL00108 (n = 2) en formulación de propilenglicol (fluido receptor de etanol ac. al 25 %)

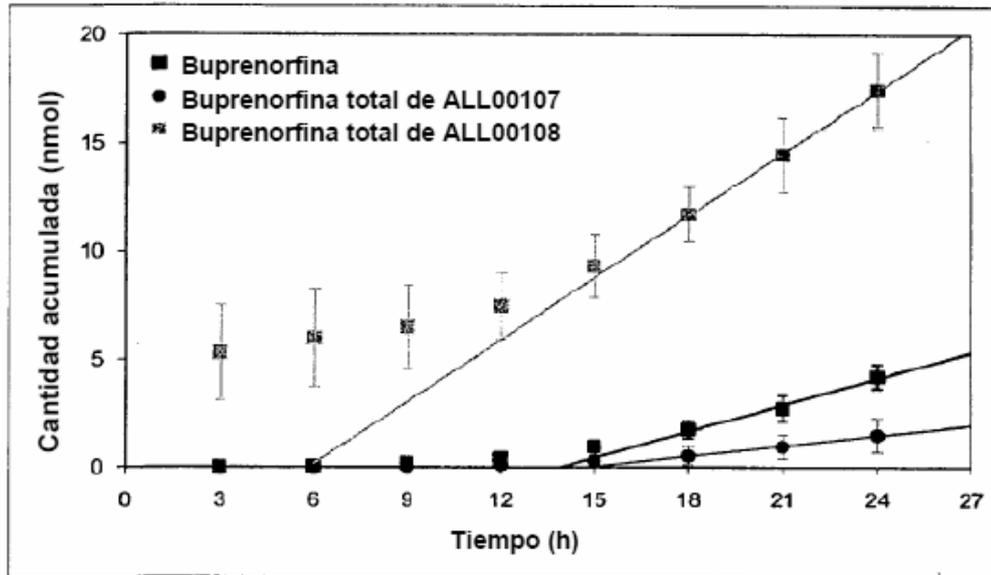


Figura 6

Disposición en la piel de la buprenorfina (n = 2), ALL00107 (n = 3) y ALL00108 (n = 2) en propilenglicol (fluido receptor de etanol ac. al 25 %)

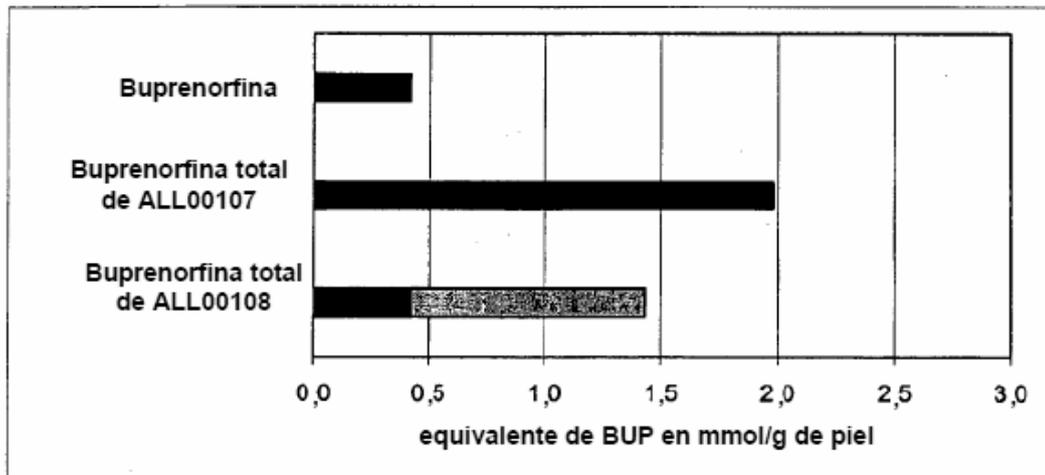


Figura 7

Perfil de penetración representativo de la buprenorfina (n = 2), ALL00106 (n = 3), ALL00107 (n = 3) y ALL00108 (n = 3) en formulación en gel

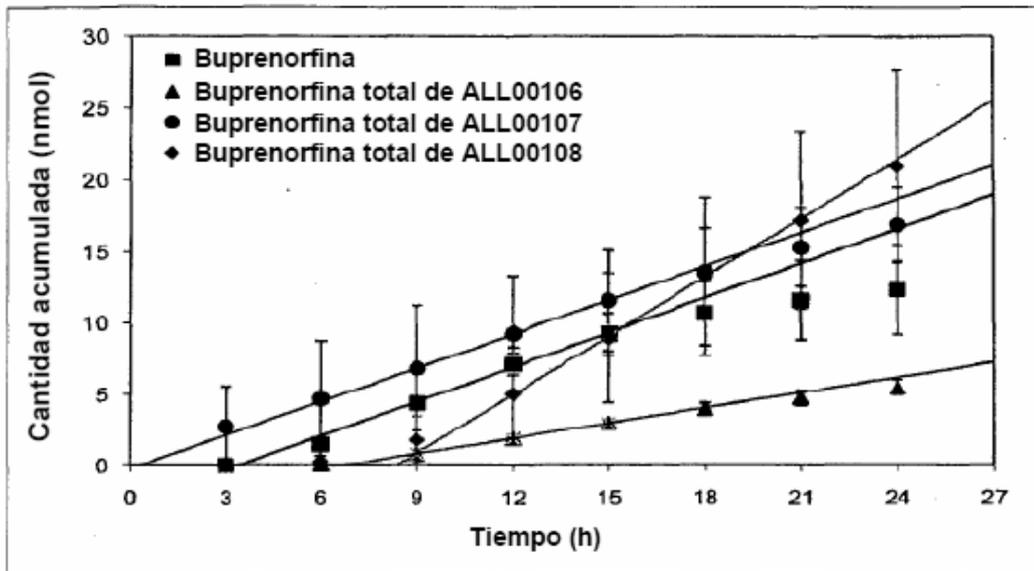


Figura 8

Perfil de penetración representativo de la buprenorfina (n = 3), ALL00106 (n = 3) y ALL00110 (n = 2) en propilenglicol

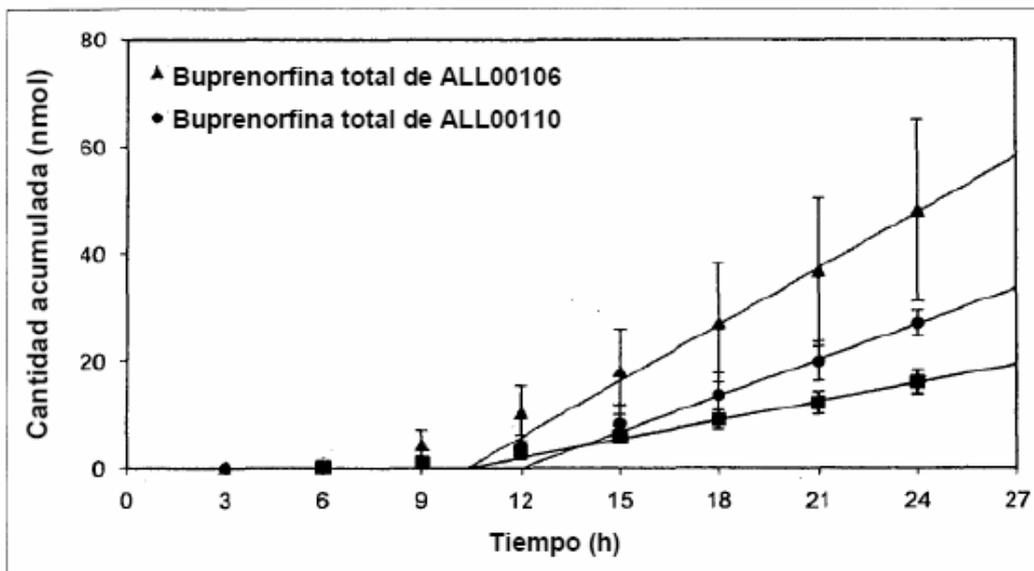


Figura 9

Perfil de penetración representativo de la buprenorfina (n = 3), ALL00108 (n = 2), ALL00114 (n = 2) y ALL00115 (n = 2) en propilenglicol

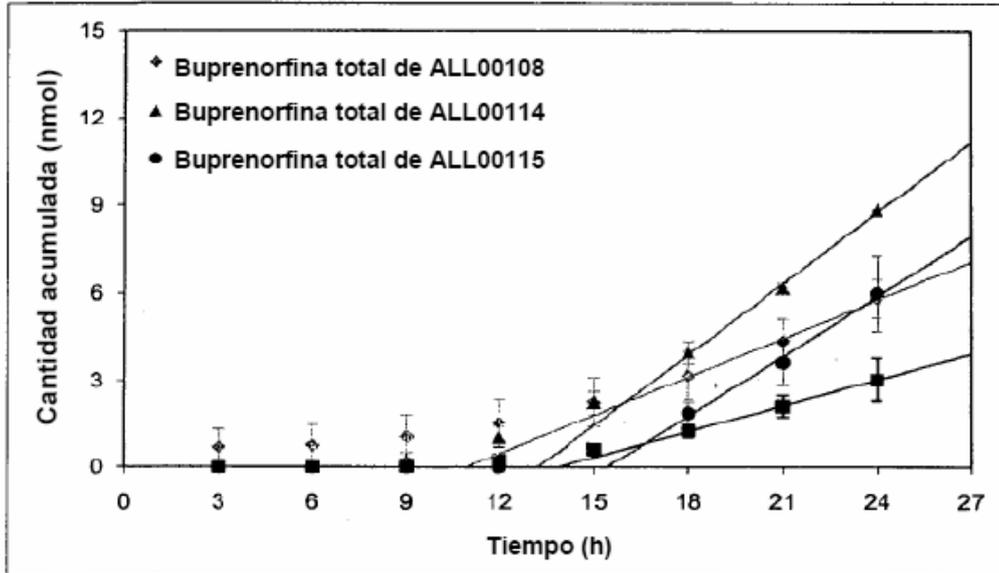


Figura 10

Perfil de penetración representativo de la buprenorfina (n = 3), ALL00110 (n = 3), ALL00114 (n = 3) y ALL00115 (n = 2) en formulación en gel

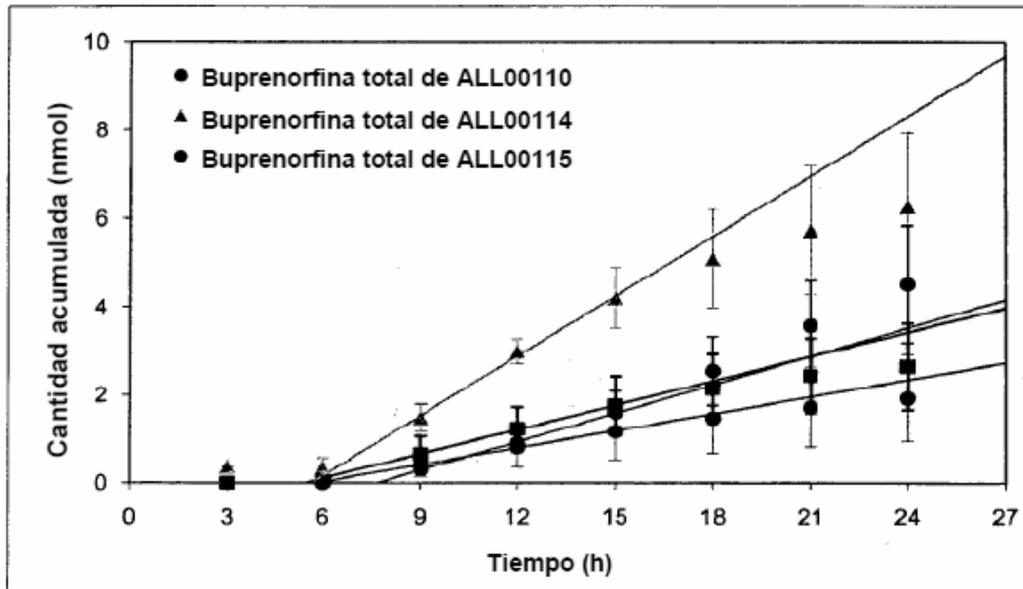


Figura 11

Perfil de penetración representativo de la buprenorfina (n = 3) y ALL001116 (n = 3) en propilenglicol/etanol [96/4]

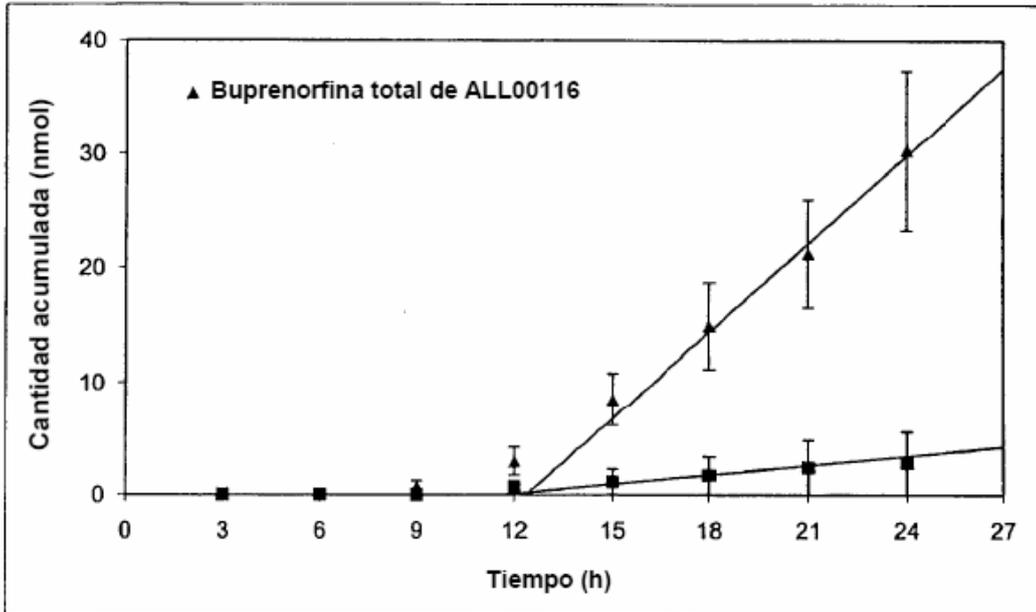


Figura 12

Perfil de penetración representativo de la buprenorfina (n = 2) y ALL001116 (n = 3) en formulación en gel

