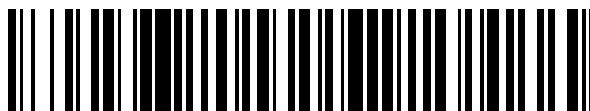


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 258**

51 Int. Cl.:

**C07D 489/12** (2006.01)

**A61K 31/439** (2006.01)

**A61P 25/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2011 E 11715634 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2552924**

54 Título: **Profármacos de opioides administrables por vía transdérmica, composiciones que no inducen al abuso y procedimientos de uso de los profármacos opioides**

30 Prioridad:

**02.04.2010 US 320514 P**

**02.04.2010 US 320522 P**

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

**30.12.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**STINCHCOMB, AUDRA LYNN;  
LI, GUOHUA;  
BANKS, STAN LEE;  
HOWARD, JEFFERY LYNN y  
GOLINSKI, MIROSLAW JERZY**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

Observaciones :

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

**ES 2 555 258 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 opioides administrables por vía transdérmica, composiciones que no inducen al abuso y procedimientos de uso de los profármacos opioides

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N° de Serie 61/320.514, presentada el 2 de abril de 2010 y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N° de Serie 61/320.522, presentada el 2 de abril de 2010.

### Campo

10 En el presente documento se describen profármacos agonistas-antagonistas de opioides, composiciones para administración transdérmica de profármacos agonistas-antagonistas de opioides, formulaciones que no inducen al abuso y formas de dosificación para la administración transdérmica de los profármacos agonistas-antagonistas de opioides y procedimientos de uso de tales composiciones, formulaciones y formas de dosificación en el tratamiento y prevención de enfermedades y trastornos.

### Antecedentes

15 El dolor es el síntoma más frecuentemente referido y es un problema clínico común al que se enfrenta el médico. Millones de personas en los Estados Unidos sufren dolor intenso, cuyo tratamiento crónico es según numerosos

20 Desde hace tiempo los opioides se han reconocido como uno de los tratamientos más eficaces para el dolor. Sin embargo, también tienen un alto potencial de abuso. De hecho, el abuso de opioides y de narcóticos son los principales problemas mundiales relacionados con esta tremenda lucha social y personal. En 1992, el coste económico de los Estados Unidos estimado por el abuso de sustancias y alcohol fue 246 mil millones de dólares. La última Encuesta Nacional de los Hogares sobre el Abuso de Drogas realizada por la Administración de los Servicios de Salud Mental y para el Abuso de Sustancias informó en julio de 2007 que casi uno de cada doce trabajadores a tiempo completo en los Estados Unidos tienen problemas con el alcohol/sustancias lo suficientemente serios como para requerir tratamiento médico. La asistencia prestada para la recuperación de drogadictos y alcohólicos con intervenciones farmacológicas ha demostrado su utilidad.

30 Ciertos opioides, como buprenorfina, butorfanol, dezocina, meptazinol, nalbufina y pentazocina, tienen cualidades tanto agonistas como antagonistas. Por ejemplo, el principal efecto agonista-antagonista de la buprenorfina es a través de su unión a los receptores opioides  $\mu$  y a los receptores de opioides  $\kappa$ , actuando clínicamente como un agonista a dosis más bajas y como un antagonista a dosis más altas. La doble actividad agonista-antagonista de estos opioides los hace eficaces no sólo para el tratamiento del dolor, sino también para reducir la gravedad de los síntomas de abstinencia experimentados cuando un ex-abusador 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 naloxona (Suboxone®) para el tratamiento del dolor y la dependencia de opioides. Debido a que se administran por vía sublingual, ambos tienen inconvenientes clínicamente relevantes. Por ejemplo, la necesidad de tener que tomar múltiples dosis diarias, o incluso una única dosis diaria, disminuye el cumplimiento del paciente. Además, la administración diaria y 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 de este modo la posibilidad de que un paciente experimente tanto los efectos adversos asociados con concentraciones supra-terapéuticas como el alivio ineficaz asociado a concentraciones sub-terapéuticas.

40 Además, los pacientes sometidos a la retirada del abuso de narcóticos o del alcohol y los que padecen dolor crónico, insuficientemente tratado o intratable, sufren frecuentemente falta de apetito, náuseas y/o vómitos frecuentes. Como tales, las terapias orales y sublinguales para estos pacientes son a menudo mal toleradas o no ofrecen una dosis terapéutica eficaz.

45 Para estos pacientes, la administración transdérmica puede proporcionar una ruta favorable de la administración. La administración transdérmica proporciona al paciente un perfil de liberación sistémica deseable que puede minimizar o eliminar cualquier "colocón" (mareos y somnolencia) asociados 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. Adicionalmente, la administración transdérmica evita el metabolismo de primer paso que puede permitir que se consigan concentraciones terapéuticas más altas. La administración transdérmica también libera al paciente de inyecciones y de implantes quirúrgicos. La administración transdérmica también puede mejorar el cumplimiento del paciente al reducir la frecuencia de la dosis. Un parche transdérmico puede ofrecer la liberación sostenida de un medicamento durante un período prolongado (por ejemplo, una semana), mientras que los geles transdérmicos también son una forma de dosificación aceptada para la administración diaria conveniente.

55 Debido al potencial inherente de abuso, es importante que cualquier composición farmacéutica que contenga un agonista de opioide o un agonista-antagonista de opioide o profármacos de estos induzca o disuada del abuso lo menos posible. Esto es particularmente el caso de los productos opioides de liberación prolongada, incluyendo las

aplicaciones transdérmicas. Los usuarios ilícitos menudo intentarán eludir con frecuencia las propiedades de liberación prolongada de estas formas de dosificación mediante la inyección o de otra manera el mal uso o abuso del producto con el fin de lograr una liberación inmediata del agonista de opioide o agonista-antagonista de opioide.

5 La Administración de Alimentos y Medicamentos ("FDA") ha subrayado recientemente la importancia de reducir el riesgo de abuso de opioides. En un comunicado de prensa de 9 de febrero 2009, la FDA anunció públicamente un programa en el que se reuniría con los fabricantes de los opioides de liberación prolongada y transdérmicos para tratar sobre el uso indebido y el abuso de opioides. Según los términos del programa anunciado, se requerirá a los fabricantes que desarrollen Estrategias de evaluación y mitigación del riesgo para garantizar el uso adecuado de opioides.

10 Sin embargo, no todos los opioides pueden administrarse mediante absorción dérmica. La buprenorfina, por ejemplo, se ha evaluado para la administración transdérmica, pero se ha observado que, en general, es demasiado hidrófoba para atravesar la piel, a través de un parche transdérmico de tamaño razonable, a una velocidad terapéutica. Sin embargo, dado que las composiciones farmacéuticas transdérmicas atraviesan la epidermis y la dermis de muchos mamíferos, tales como seres humanos y cobayas, dichos animales están expuestos a las

15 enzimas que pueden metabolizar los agentes farmacéuticos activos. El documento WO2008036980 A1 describe profármacos del opioide buprenorfina y también trata de su administración transdérmica.

20 Los procesos metabólicos que se producen en la piel de mamíferos, tales como los seres humanos, pueden ser utilizados para suministrar cantidades farmacéuticamente eficaces de opioides a un mamífero en necesidad del mismo, mediante la metabolización de profármacos en compuestos farmacéuticos activos. Por lo tanto, sería deseable suministrar profármacos de buprenorfina, que sean más hidrófilos que la buprenorfina, a través de la piel a una velocidad más alta que la buprenorfina aprovechando 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 antagonista de opioide no absorbido por vía dérmica, tales como naltrexona (NTX) o naloxona

25 (NLX), o un profármaco de un antagonista de opioides, tal como un profármaco de naltrexona o naloxona, con el fin de aumentar la disuasión del abuso de la composición.

### **Sumario**

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

30 En el presente documento se describen profármacos de agonista-antagonista de opioides, incluyendo buprenorfina, procedimientos de preparación de profármacos de buprenorfina, composiciones que comprenden profármacos de buprenorfina, una formulación que no induce al abuso y formas de dosificación para la administración transdérmica de profármacos de buprenorfina y procedimientos de uso de profármacos de buprenorfina.

### **Breve descripción de las figuras**

35 La Figura 1 es una representación gráfica del perfil de permeación acumulativa de buprenorfina base y la suma de buprenorfina de la Fórmula IV (ALL00160) y la Fórmula IV (ALL00160) intacta frente al tiempo.

La Figura 2 es una representación gráfica del perfil de permeación representativo del parche del profármaco de buprenorfina de Fórmula IV (ALL00160) al 5 % (n = 4) y de la Fórmula IV (ALL00160) al 7 % (n = 4) frente al tiempo.

### **Descripción**

40 La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

La descripción que sigue está sujeta a esta limitación. Todos los aspectos y realizaciones que no están cubiertos por las reivindicaciones no son más que aspectos de la presente descripción y no forman parte de la invención.

45 El término profármaco tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un derivado químico farmacológicamente inactivo (o significativamente menos activo) que se puede convertir, enzimática o no enzimáticamente, *in vivo* o *in vitro*, en una molécula de fármaco activo, que es capaz de ejercer una o más efectos fisiológicos.

50 Los compuestos descritos en el presente documento incluyen profármacos farmacéuticamente aceptables de la buprenorfina. Además, las composiciones desveladas en el presente documento comprenden al menos un profármaco farmacéuticamente aceptable de la buprenorfina. Una realización descrita en el presente documento incluye profármacos farmacéuticamente aceptables de la buprenorfina que son más hidrófilos que la buprenorfina y adecuados para la administración transdérmica a un mamífero, tales como los seres humanos. Los profármacos de buprenorfina descritos en el presente documento pueden estar en cualquier forma adecuada para la administración a un mamífero, tal como en la forma de una base libre, ácido libre, sal, éster, hidrato, anhidrato, estereoisómero (enantiómero y diastereómero), isómero, tautómero, polimorfo, derivado, o similares, siempre que la base libre, sal,

55 éster, hidrato, enantiómero, isómero, tautómero o cualquier otro derivado farmacológicamente adecuado sea capaz

de sufrir la conversión en una forma terapéuticamente activa de buprenorfina.

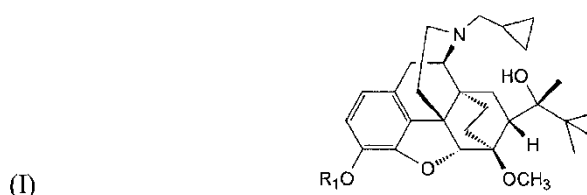
Las composiciones desveladas en el presente documento también incluyen aquellas que son adecuadas para la administración transdérmica de profármacos de buprenorfina y, opcionalmente, incluyen un vehículo o portador para la administración transdérmica de un profármaco de buprenorfina (por ejemplo, un parche transdérmico), así como, aquellas que comprenden 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, fragancias y sustancias añadidas para mejorar la apariencia o textura de la composición, así como otros excipientes.

En el presente documento se describen procedimientos de tratamiento de uno o más trastornos médicos tales como la dependencia de opioides, dependencia del alcohol, adicción a múltiples sustancias, dolor, adicción a la cocaína, trastornos de la alimentación (por ejemplo, trastorno por atracón) y depresión resistente al tratamiento y comprenden la administración transdérmica de un profármaco farmacéuticamente aceptable de la buprenorfina a un mamífero, tal como los seres humanos.

“Sales farmacéuticamente aceptables” o “sales”, incluyen las sales de profármacos de buprenorfina, adecuadas para la administración a un mamífero, e incluyen aquellas preparadas a partir de los ácidos 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-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, beta-hidroxibutírico, galactárico y galacturónico. La siguiente lista de sales farmacéuticamente aceptables no pretende ser exhaustiva sino meramente ilustrativa, ya que una persona de experiencia ordinaria en la técnica apreciará que se pueden preparar otras sales farmacéuticamente aceptables de la buprenorfina y profármacos de buprenorfina.

En una realización, las sales de adición de ácido se pueden preparar 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, pero no se limitan a, tanto a 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, ácido salicílico, y similares, así como a ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. La siguiente lista de ácidos orgánicos e inorgánicos no pretende ser exhaustiva sino meramente ilustrativa, ya que una persona de experiencia ordinaria en la técnica apreciará que 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 reconvierte en la base libre por tratamiento con una base adecuada. En otras realizaciones más, las sales básicas son sales de metales alcalinos, por ejemplo, sal de sodio.

En una realización, profármacos de opioides ilustrativos incluyen aquellos compuestos de Fórmula (I):



en la que  $R_1$  está comprendido por un enlazador-bio lábil y que comprende además restos que pueden ser seleccionados con el fin de controlar la velocidad y grado de absorción transdérmica y el metabolismo (por ejemplo, aumento de la hidrofilia). En el presente documento se desvelan varias opciones para  $R_1$ , de modo que el profármaco resultante de la buprenorfina es más hidrófilo que la buprenorfina. Opciones adecuadas para  $R_1$  incluyen isómeros de  $R_1$ , tales como los isómeros constitucionales, estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros y diastereómeros configuracionales. También se incluyen en el presente documento formas farmacéuticamente aceptables de Fórmula (I), incluyendo la base libre, sal, éster, hidrato, polimorfo y el derivado de compuestos de Fórmula I.

En realizaciones adicionales de compuestos de Fórmula (I),  $R_1$  es un carbonato de alquilo o un carbonato de alquilo oxigenado preparado por funcionalización del grupo hidroxilo 3-fenólico presente dentro de la estructura molecular de la buprenorfina. En una realización adicional  $R_1$  es un carbonato de alquilo hidroxilado o no hidroxilado. En otra realización  $R_1$  es un oxa-carbonato o un oxa-carbonato no hidroxilado. En una realización adicional,  $R_1$  es un carbonato pegilado que no termina en un grupo metilo y, opcionalmente, no termina en un grupo hidroxilo. En una realización adicional,  $R_1$  es un carbonato pegilado que termina en un grupo etilo. En otra realización,  $R_1$  es un carbonato pegilado que tiene 1 una unidad de etilenglicol que termina en un grupo etilo, 2 unidades repetitivas de etilenglicol que termina en un grupo etilo, 3 unidades repetitivas de etilenglicol que termina en un grupo etilo, 4 unidades repetitivas de etilenglicol que termina en un grupo etilo, 5 de unidades repetitivas de etilenglicol que

5 termina en un grupo etilo, 6 unidades repetitivas de etilenglicol que termina en un grupo etilo, 7 de unidades repetitivas de etilenglicol que termina en un grupo etilo, 8 de unidades repetitivas de etilenglicol que termina en un grupo etilo, 9 de unidades repetitivas de etilenglicol que termina en un grupo etilo, 10 unidades de repetición de etilenglicol que terminan en un grupo etilo, 11 unidades de repetición de etilenglicol que termina en un grupo etilo o unidades 12 de repetición de etileno glicol que termina en un grupo etilo.

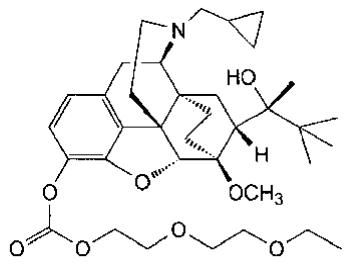
10 En otra realización, el carbonato pegilado (i) opcionalmente no termina con un grupo hidroxilo, (ii) opcionalmente tiene entre 1 y 12 unidades de etilenglicol, (iii) opcionalmente no termina en un grupo metilo y (iv) es un profármaco de buprenorfina que es más hidrófilo que la buprenorfina. En otra realización R<sub>1</sub> es un carbonato pegilado que tiene entre 1 y 12 unidades de etilenglicol y opcionalmente termina en un grupo etilo y en el que el compuesto es más hidrófilo que la buprenorfina. Realizaciones adicionales incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los profármacos de buprenorfina desveladas en el presente documento. Las sales adecuadas se pueden encontrar en Berge, 1977, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm.Sci., 66: 19.01.

Fórmula	Nombre de referencia	Nombre químico
I	ALL00157	3,6-dioxaocetil carbonato de buprenorfina
II	ALL00158	3,6,9,12-tetraoxatetradecanil carbonato de buprenorfina
III	ALL00159	3,6,9-trioxaundecil carbonato de buprenorfina
IV	ALL00160	(3S)-3,4-dihidroxitil carbonato de buprenorfina
V	ALL00160a	(3R)-3,4-dihidroxitil carbonato de buprenorfina

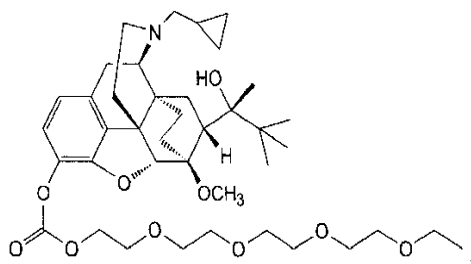
En una realización adicional, uno o más profármacos de buprenorfina se seleccionan entre el grupo que consiste en:

15

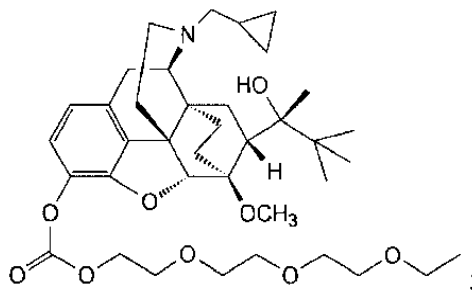
Fórmula I

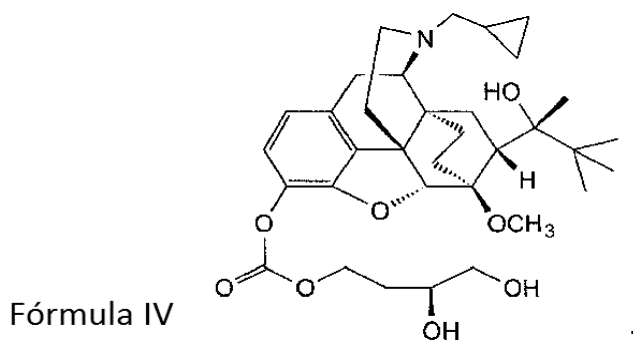


Fórmula II

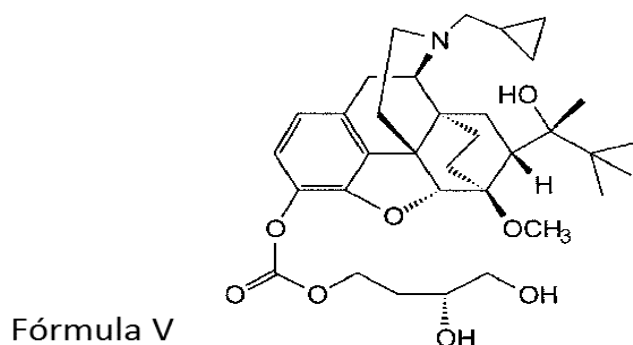


Fórmula III





y



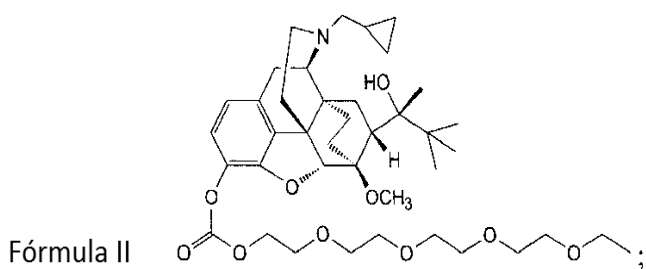
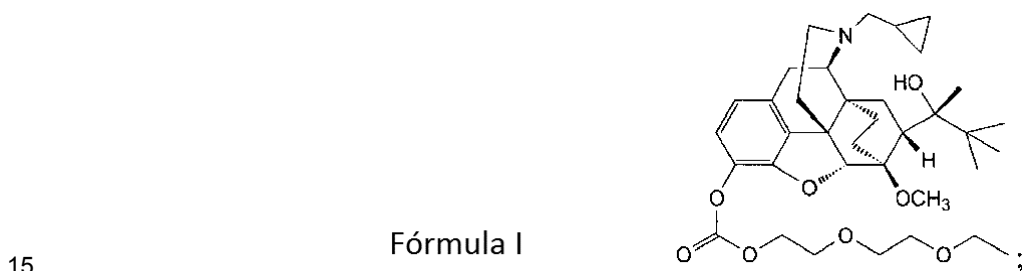
y las sales de las Fórmulas I-V.

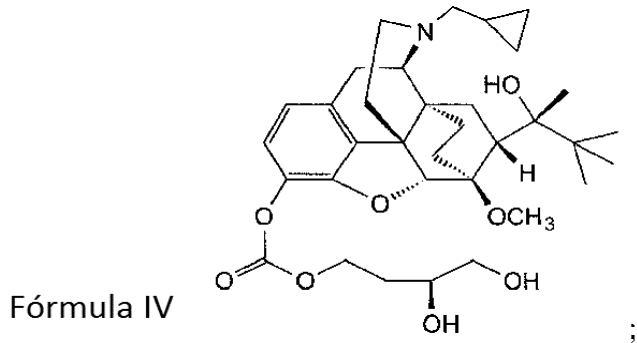
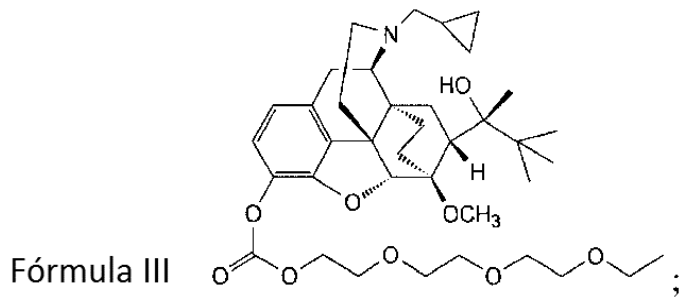
- 5 Otras realizaciones incluyen el estereoisómero 3S de fórmula IV en forma sustancialmente pura, las composiciones (por ejemplo, parches transdérmicos) que comprenden el estereoisómero 3S de Fórmula IV en forma sustancialmente pura y procedimientos de uso del estereoisómero 3S de Fórmula IV en forma sustancialmente pura.

- 10 Otras realizaciones incluyen el estereoisómero 3R de la Fórmula V en forma sustancialmente pura, las composiciones (por ejemplo, parches transdérmicos) que comprenden el estereoisómero 3R de la Fórmula V en forma sustancialmente pura y procedimientos de uso del estereoisómero 3R de la Fórmula V en forma sustancialmente pura.

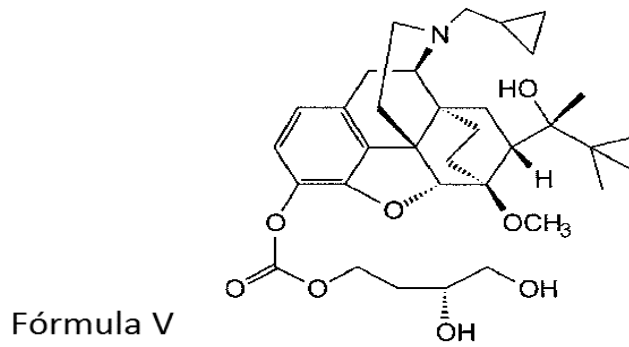
Otras formas de realización desveladas en el presente documento son composiciones farmacéuticas que comprenden:

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





y



5

y

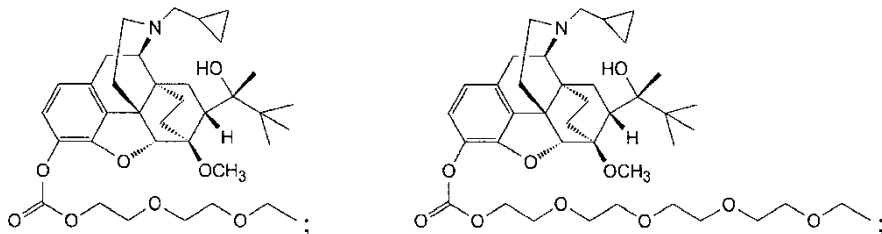
(b) un excipiente farmacéutico.

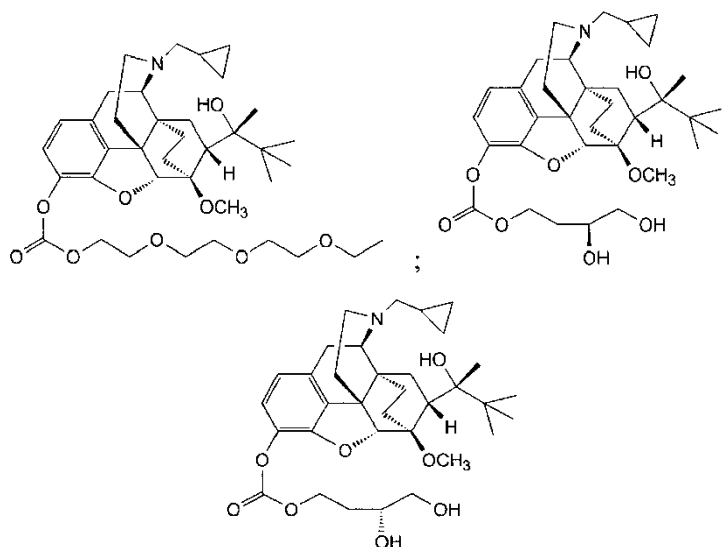
Se desvela un procedimiento de administración de un profármaco de buprenorfina o una sal del mismo a un mamífero que comprende las etapas de:

(a) obtener una composición farmacéutica que comprende:

10

(i) un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:





y sales de los anteriores y

(ii) un excipiente farmacéuticamente aceptable y

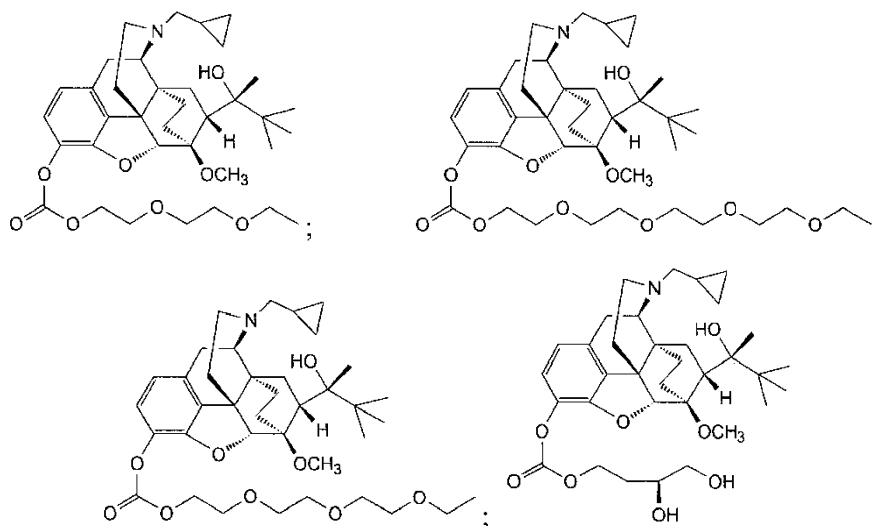
- 5 (b) poner en contacto la composición farmacéutica con la piel del mamífero

Una realización adicional incluye un profármaco de buprenorfina que tiene un mayor flujo transdérmico *in vitro* de más de uno con respecto a la buprenorfina.

Una realización adicional incluye un profármaco de buprenorfina que tiene un flujo transdérmico *in vitro* (nmol/cm<sup>2</sup>/h) mayor que la buprenorfina.

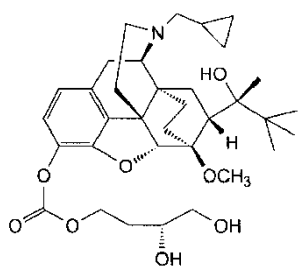
- 10 Una realización adicional incluye un profármaco de buprenorfina que tiene una cantidad acumulativa de veinticuatro horas (nmol) de permeación transdérmica *in vitro* mayor que la de la buprenorfina.

Se desvela un procedimiento de tratamiento de un trastorno médico en un mamífero que comprende la etapa de administrar un profármaco de buprenorfina o una sal del mismo a la piel de un mamífero del grupo que consiste en:



- 15 y





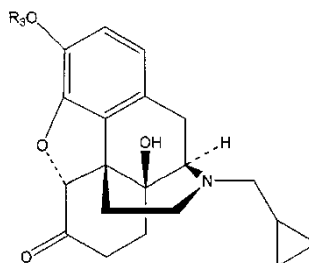
en el que el trastorno médico se selecciona entre el grupo que consiste en: dependencia de opioides, dependencia del alcohol, adicción a múltiples sustancias, dolor, adicción a la cocaína, trastornos de la alimentación (por ejemplo, trastorno por atracón) y depresión resistente al tratamiento.

5 **Composiciones que no inducen al abuso**

Debido a la posibilidad de que los agonistas de opioides y agonistas-antagonistas de opioides induzcan al abuso por personas adictas a los opioides, es deseable incorporar tales compuestos en formulaciones que no inducen al abuso o disuaden del abuso y formas de dosificación de modo que la posibilidad de abuso por la administración intravenosa, inhalación, ingestión oral u otros procedimientos se reducen o eliminan sustancialmente. Por ejemplo, con la administración transdérmica, es deseable usar formas de antagonistas de opioides de baja absorción para minimizar el efecto del antagonista de opioide durante el uso transdérmico, pero conservando las propiedades antagonistas en el caso de que se intente el abuso de la forma de dosificación.

En una realización, la composición farmacéutica contiene un agonista o agonista-antagonista de opioides, tales como buprenorfina o profármacos de un agonista o agonista-antagonista de opioides, como un profármaco de buprenorfina y un antagonista de opioides o profármaco de un antagonista de opioides. En una realización adicional, el antagonista de opioides se selecciona del grupo que consiste en: naltrexona, 6-beta-naltrexol, nalmeveno, naloxona y profármacos de los anteriores.

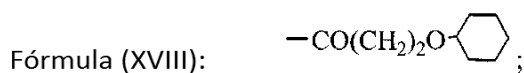
En una realización adicional, profármacos de antagonista de opioides ilustrativos incluyen aquellos compuestos de fórmula (X):



en la que R<sub>3</sub> se compone de un enlazador-bio lábil (por ejemplo, éster, carbonato, carbamato u otra estructura enlazadora bio-lábil adecuada) y restos que comprenden además 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 R<sub>3</sub>. También se incluye en el presente documento la base libre, sal, éster, hidrato, amida, enantiómero, isómero, tautómero, polimorfo o sus derivados de los compuestos de Fórmula (X)

En una realización, R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en la Fórmula (X), en la que R<sub>3</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en:

- Fórmula (XI): -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;
- Fórmula (XII): -COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- Fórmula (XIII): -COCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- Fórmula (XIV): -COCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- Fórmula (XV): -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- Fórmula (XVI): -CON(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>;
- Fórmula (XVII): -COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;



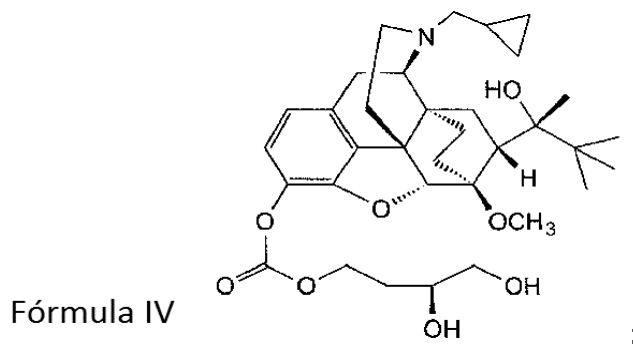
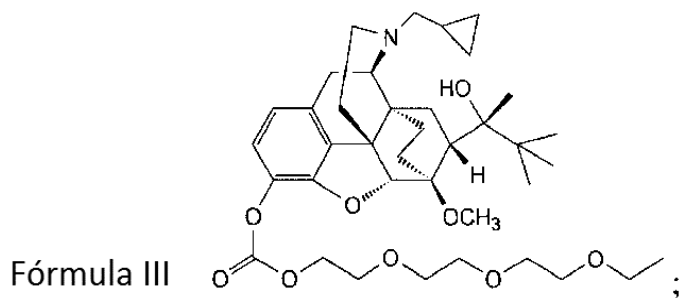
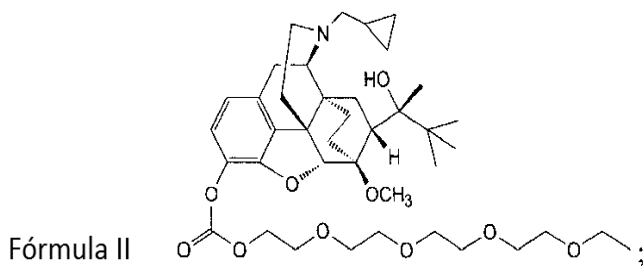
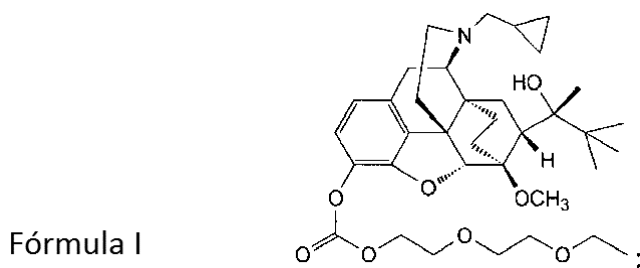
y



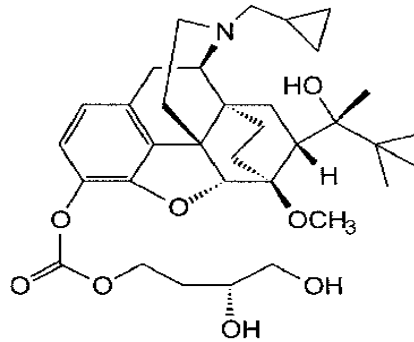
5 En una realización, el antagonista de opioides se selecciona del grupo que consiste en 3-O-pivalil naltrexona, 3-O-isovaleril naltrexona, 3-O-(2'-etilbutiril) naltrexona, 3-O-isobutiril naltrexona, 3-O-isopropiloxycarbonil naltrexona, 3-O-terc-butiloxycarbonil naltrexona, N,N-dimetil-3-O-carbamato naltrexona, N,N-dietil-3-O-carbamato naltrexona y N,N-diisopropil-3-O-carbamato naltrexona. También se pueden usar otros profármacos de naltrexona, profármacos de antagonistas de opioides o antagonistas de opioides, tales como naloxona y profármacos de naloxona.

Otras realizaciones son composiciones farmacéuticas que comprenden:

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



15 y



Fórmula V

(b) un profármaco de naltrexona de Fórmula (X), en la que R<sub>3</sub> se selecciona de:

Fórmula (XI): -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

Fórmula (XII): -COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

5

Fórmula (XIII): -COCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

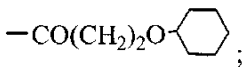
Fórmula (XIV): -COCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

Fórmula (XV): -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

Fórmula (XVI): -CON(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>;

Fórmula (XVII): -COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

10

Fórmula (XVIII):  ;

y

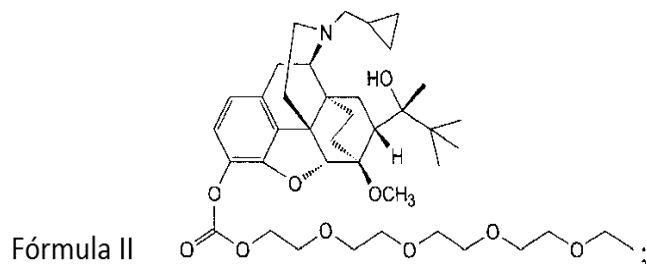
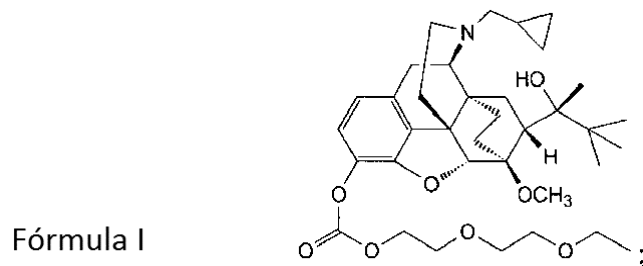
Fórmula (XIX): -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

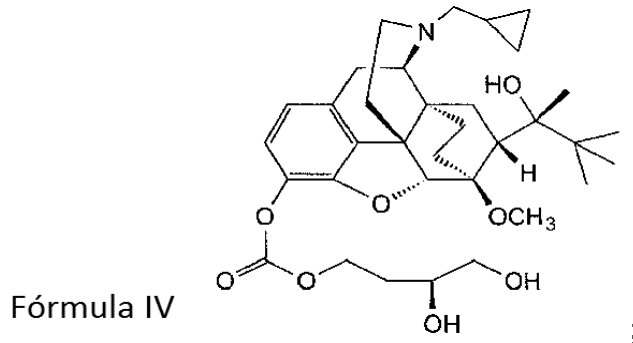
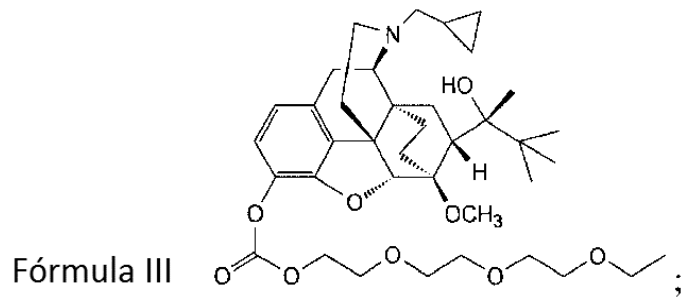
y

(c) un excipiente farmacéutico.

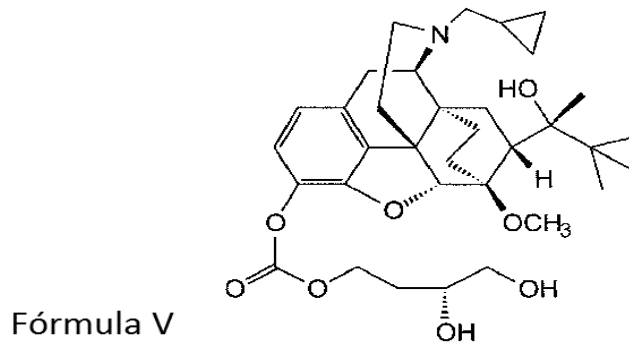
15 Otras realizaciones son composiciones farmacéuticas que comprenden:

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





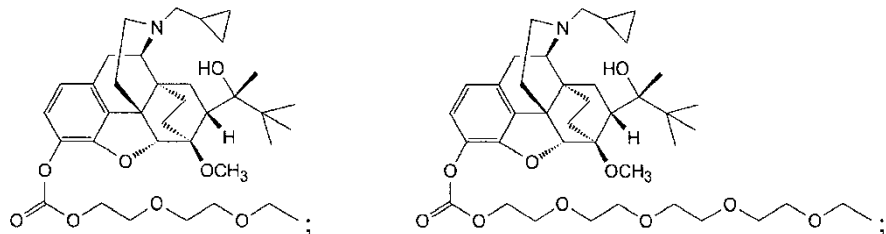
y

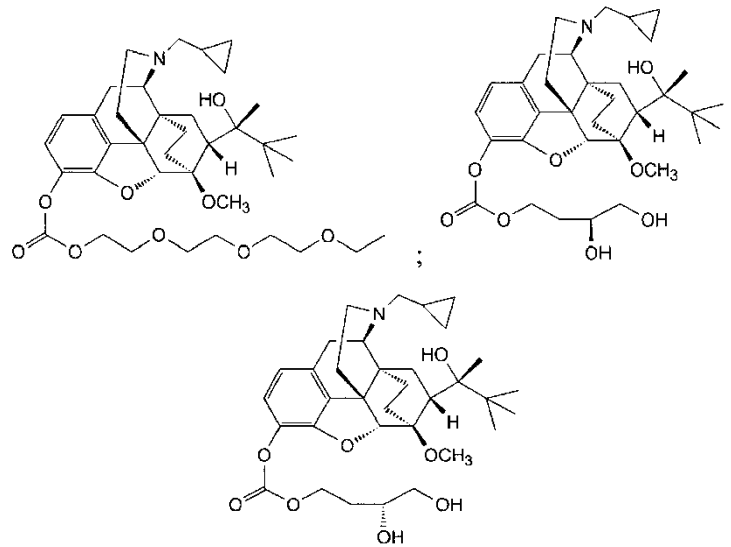


- 5 (b) naloxona o un profármaco de naloxona y  
 (c) un excipiente farmacéutico.

Otra realización adicional incluye un procedimiento de administración transdérmica de un profármaco de buprenorfina o una sal del mismo a un mamífero que comprende las etapas de:

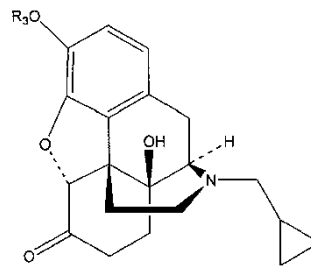
- (a) obtener una composición farmacéutica que comprende:  
 10 (i) un profármaco de buprenorfina seleccionado del grupo que consiste en:





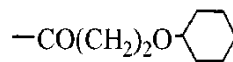
y sales de los anteriores y

(ii) un profármaco de naltrexona que tiene la fórmula



5

en la que R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en: H; -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; -COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -COCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -COCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -CON(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; -COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;



y -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> y

10

(iii) un excipiente farmacéuticamente aceptable y

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

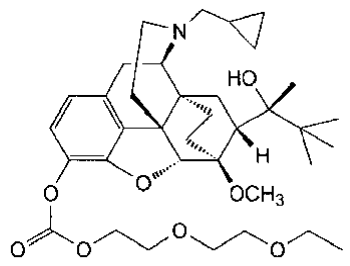
Otras realizaciones incluyen procedimientos de tratamiento de un trastorno médico en un mamífero que comprende la etapa de:

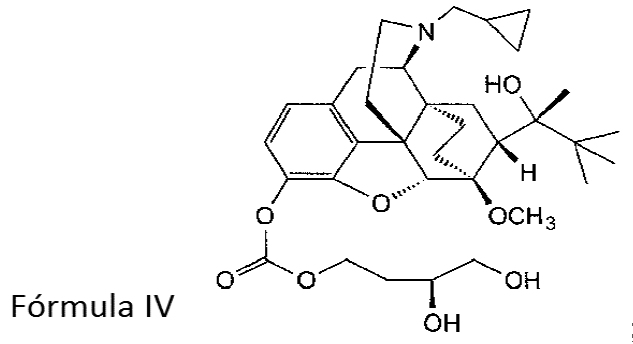
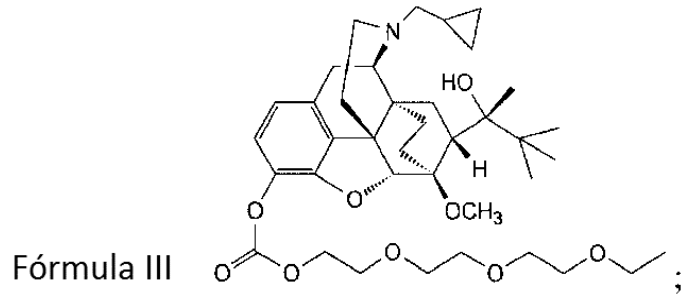
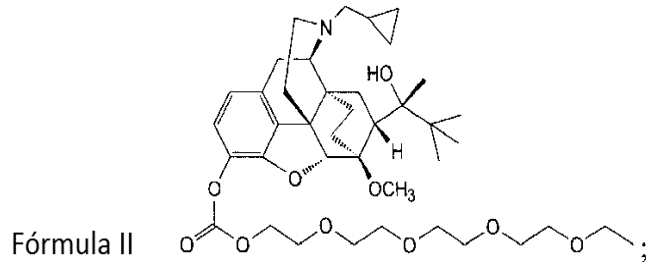
(a) obtener una composición farmacéutica que comprende:

15

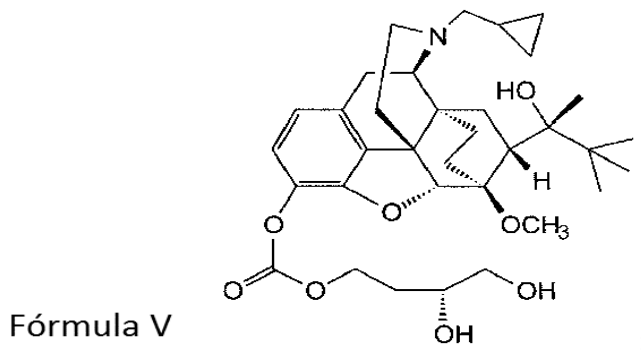
(i) un profármaco de buprenorfina o una sal del mismo seleccionado del grupo que consiste en:

Fórmula I





y



5

y

(ii) un profármaco de naltrexona o una sal del mismo de fórmula (X), en la que R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en:

Fórmula (XI): -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

Fórmula (XII): -COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

Fórmula (XIII): -COCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;


Fórmula (XIV): -COCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

Fórmula (XV): -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

Fórmula (XVI): -CON(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>;

10

Fórmula (XVII):  $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$ ;

Fórmula (XVIII):  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{O}$   ;

y

Fórmula (XIX):  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ ;

5 y

(b) poner en contacto la composición farmacéutica con la piel de un mamífero.

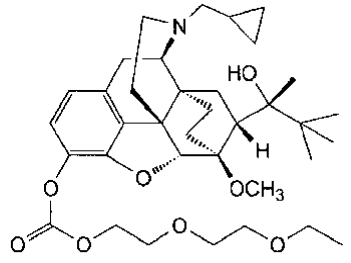
Otras realizaciones incluyen procedimientos de tratamiento de un trastorno médico en un mamífero que comprende la etapa de:

(a) obtener una composición farmacéutica que comprende:

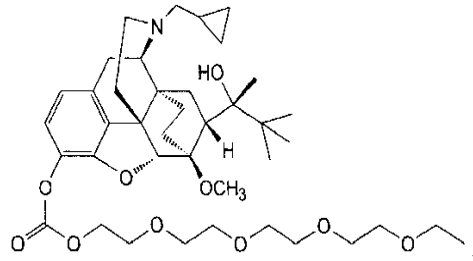
10

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

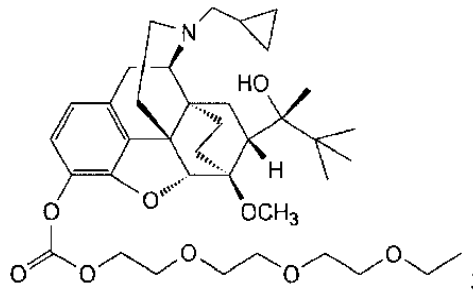
Fórmula I



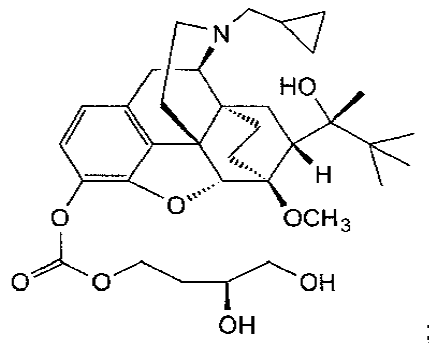
Fórmula II



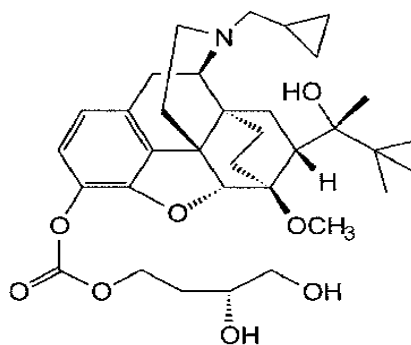
Fórmula III



Fórmula IV



15 y



Fórmula V

y

(ii) naloxona o un profármaco de naloxona;

(b) poner en contacto la composición farmacéutica con la piel de un mamífero.

- 5 En otra realización, el trastorno médico se selecciona de dependencia de opiáceos, dependencia del alcohol, adicción a múltiples sustancias, dolor, adicción a la cocaína, trastornos de la alimentación (por ejemplo, trastorno por atracón) y depresión resistente al tratamiento.

### Usos terapéuticos

10 Los procedimientos de tratamiento de uno o más trastornos médicos, tales como dependencia de opiáceos, dependencia del alcohol, adicción a múltiples sustancias, dolor, adicción a la cocaína, trastornos de la alimentación (por ejemplo, los atracones) y depresión resistente al tratamiento, se describen en el presente documento y comprenden la administración de un agonista o agonista-antagonista de opiáceos o profármaco de los anteriores en una formulación que no induce al abuso. En una realización, las composiciones desveladas en el presente documento incluyen agonistas o agonistas-antagonistas de opiáceos, tales como buprenorfina y antagonistas de opiáceos, tales como naltrexona y/o naloxona.

15 En otra realización, las composiciones desveladas en el presente documento incluyen agonistas o agonistas-antagonistas de opiáceos, tales como buprenorfina y profármacos de antagonistas de opiáceos, tales como profármacos de naltrexona y/o naloxona.

20 En otra realización, las composiciones desveladas en el presente documento incluyen profármacos de los agonistas o agonistas-antagonistas de opiáceos, tales como profármacos de buprenorfina y profármacos de los antagonistas de opiáceos, tales como profármacos de naltrexona y/o naloxona.

En otra realización, las composiciones desveladas en el presente documento incluyen profármacos de agonistas o agonistas-antagonistas de opiáceos, tales como profármacos de buprenorfina y antagonistas de opiáceos, tales como naltrexona y/o naloxona.

25 En otra realización, las composiciones desveladas en el presente documento comprenden uno o más agonistas o agonistas-antagonistas de opiáceos, incluyendo buprenorfina, en una cantidad total de aproximadamente de entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 95 % en peso de la composición. Por ejemplo, uno o más agonistas o agonistas-antagonistas de opiáceos pueden estar presentes en la cantidad en peso de: aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,3 %, aproximadamente 0,4 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,6 %, aproximadamente 0,7 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,9 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1,1 %, aproximadamente 1,2 %, aproximadamente 1,3 %, aproximadamente 1,4 %, aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 1,6 %, aproximadamente 1,7 %, aproximadamente 1,8 %, aproximadamente 1,9 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2,1 %, aproximadamente 2,2 %, aproximadamente 2,3 %, aproximadamente 2,4 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 2,6 %, aproximadamente 2,7 %, aproximadamente 2,8 %, aproximadamente 2,9 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 % o aproximadamente 95 %.

45 En otra realización, las composiciones desveladas en el presente documento comprenden uno o más profármacos de agonistas o agonistas-antagonistas de opiáceos, incluyendo profármacos de buprenorfina, en una cantidad total de aproximadamente de entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 95 % en peso de la composición. Por



ejemplo, uno o más agonistas o agonistas-antagonistas de opioides pueden estar presentes en la cantidad en peso de: aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,3 %, aproximadamente 0,4 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,6 %, aproximadamente 0,7 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,9 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1,1 %, aproximadamente 1,2 %, aproximadamente 1,3 %, aproximadamente 1,4 %, aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 1,6 %, aproximadamente 1,7 %, aproximadamente 1,8 %, aproximadamente 1,9 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2,1 %, aproximadamente 2,2 %, aproximadamente 2,3 %, aproximadamente 2,4 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 2,6 %, aproximadamente 2,7 %, aproximadamente 2,8 %, aproximadamente 2,9 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 % o aproximadamente 95 %.

En otra realización, las composiciones desveladas en el presente documento comprenden uno o más antagonistas de opioides, incluyendo naltrexona y/o naloxona, en una cantidad total de aproximadamente de entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 95 % en peso de la composición. Por ejemplo, uno o más antagonistas de opioides pueden estar presentes en una cantidad en peso de: aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,3 %, aproximadamente 0,4 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,6 %, aproximadamente 0,7 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,9 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1,1 %, aproximadamente 1,2 %, aproximadamente 1,3 %, aproximadamente 1,4 %, aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 1,6 %, aproximadamente 1,7 %, aproximadamente 1,8 %, aproximadamente 1,9 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2,1 %, aproximadamente 2,2 %, aproximadamente 2,3 %, aproximadamente 2,4 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 2,6 %, aproximadamente 2,7 %, aproximadamente 2,8 %, aproximadamente 2,9 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 % o aproximadamente 95 %.

En otra realización, las composiciones desveladas en el presente documento comprenden uno o más profármacos de antagonistas de opioides, incluyendo profármacos de naltrexona y/o profármacos de naloxona, en una cantidad total de aproximadamente de entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 95 % en peso de la composición. Por ejemplo, uno o más agonistas o agonistas-antagonistas de opioides pueden estar presentes en la cantidad en peso de: aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,3 %, aproximadamente 0,4 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,6 %, aproximadamente 0,7 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,9 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1,1 %, aproximadamente 1,2 %, aproximadamente 1,3 %, aproximadamente 1,4 %, aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 1,6 %, aproximadamente 1,7 %, aproximadamente 1,8 %, aproximadamente 1,9 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2,1 %, aproximadamente 2,2 %, aproximadamente 2,3 %, aproximadamente 2,4 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 2,6 %, aproximadamente 2,7 %, aproximadamente 2,8 %, aproximadamente 2,9 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 % o aproximadamente 95 %.

En otra realización, una unidad de dosificación unitaria comprende una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente y/o profilácticamente eficaz de un agonista de opioides o agonista-antagonista de opioides o profármacos de los mismos, tales como buprenorfina o profármacos de buprenorfina. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente 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 exija el contexto de tratamiento particular. Una unidad de dosificación unitaria como se usa en el presente documento incluye parches individuales, bolsitas que contienen una sola dosis, bombas dosificadas diseñadas para dispensar una cantidad predeterminada de material para aplicación a la piel, así como otros medios para dispensar una sola o múltiples dosis para su aplicación a la piel.

Se entenderá que una cantidad terapéuticamente y/o profilácticamente eficaz de un fármaco para un sujeto

5 depende, entre otros, del peso corporal del sujeto, así como de otros factores conocidos por una persona con experiencia ordinaria en la técnica. Un “sujeto” en el presente documento al que se puede administrar un agente terapéutico o composición del mismo incluye mamíferos tales como un ser humano de cualquier sexo y de cualquier edad y también incluye cualquier animal no humano, particularmente un animal doméstico, un animal de granja o un animal de compañía; ilustrativamente un gato, vaca, cerdo, perro o un caballo, así como animales de laboratorio tales como cobayas y primates.

Los términos “tratar”, “tratado” y “tratamiento” se han de entender en términos generales como una referencia a cualquier respuesta a, o la anticipación de, un trastorno médico en un mamífero, particularmente un ser humano, e incluye pero no se limita a:

- 10 (i) la inhibición del trastorno médico, es decir, detener, ralentizar o retrasar la aparición, el desarrollo o la progresión del trastorno médico; o
- (ii) el alivio del trastorno médico, es decir, provocar la regresión del trastorno médico.

15 En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista o agonista-antagonista de opioides, tales como buprenorfina, se administra por vía transdérmica en una formulación que no induce al abuso o disuade del abuso para tratar una afección médica seleccionada del grupo que consiste en: dependencia de opiáceos, dependencia del alcohol, adicción a múltiples sustancias, dolor, adicción a la cocaína, trastornos de la alimentación (por ejemplo, los atracones) y la depresión resistente al tratamiento.

20 El dolor puede incluir dolor nociceptivo, tal como dolor somático y dolor visceral y dolor nonnociceptivo, tal como dolor neuropático, dolor simpático, dolor psicogénico y dolor idiopático. El dolor también incluye dolor crónico y agudo. Ejemplos no limitantes de dolor incluyen fibromialgia, dolor de espalda crónico (dolor somático profundo y superficial), pancreatitis crónica, hepatitis aguda crónica, cálculos biliares, apendicitis, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, dolor del miembro fantasma, neuropatía diabética, síndrome del túnel carpiano, ciática, neuralgia del pudendo, síndrome de dolor central, lesión de la médula espinal, dolor post-quirúrgico, cáncer, enfermedad degenerativa del disco, osteoporosis, neuropatía periférica, herpes zoster, lupus, distrofia simpática

25 refleja, dolores de cabeza (migraña, de tensión y en racimo), trastornos temporomandibulares, como el síndrome de la articulación temporomandibular, dolor miofacial, trastorno interno de la articulación y las enfermedades degenerativas de las articulaciones, como la artrosis y la artritis reumatoide.

30 Los trastornos alimenticios pueden incluir anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por atracón, comedor compulsivo, trastorno purgativo, rumia, diabulimia, mantenimiento de alimentos, trastornos alimenticios no especificados (TANE), pica, síndrome del comedor nocturno y ortorexia nerviosa.

35 En una realización, la composición farmacéutica se administra una vez al día a un sujeto en necesidad del mismo. En una realización adicional, la composición farmacéutica que comprende un agonista o agonista-antagonista de opioides, tales como buprenorfina, se administra dos veces al día a un sujeto en necesidad del mismo. En una realización adicional, la composición farmacéutica se administra más de dos veces al día, tales como tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho veces al día.

En una realización adicional, la composición farmacéutica se administra cada segundo día, cada tercer día, cada cuarto día, cada quinto día, cada sexto día o una vez a la semana.

#### **Combinación con agentes no opioides**

40 En una realización, la composición farmacéutica que contiene el opioide u profármaco de opioide también se puede combinar con un segundo agente farmacológicamente activo no opioide opcional para el tratamiento del dolor y/o abuso de varias sustancias, incluyendo, por ejemplo, un cannabinoide (agonista, antagonista, o agonista inverso), bupropión, hidroxibupropión, nicotina, nornicotina, vareniclina, doxepina, paracetamol, aspirina u otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo. El cannabinoide podría consistir en uno o más de los fármacos o profármacos como se describe en las Solicitudes de patente de los Estados Unidos Números 11/157.034, presentada el 30 de junio de

45 2005, publicada como U.S. 2005/0266061, 12/182.974, presentada el 30 de julio de 2008, publicado como U.S. 2009/036523 y 12/326.036, presentada el 1 de diciembre de 2008, publicada como U.S. 2009/0143462. La lista anterior de compuestos adecuados para su uso como un segundo agente farmacológicamente activo no opioide opcional no está destinada a ser exhaustiva, ya que una persona de experiencia ordinaria en la técnica entenderá que otros compuestos (tales como los descritos en el Índice Merck, Decimotercera Edición y en el Vademécum, 58a ed.) serían adecuados para su uso como el segundo agente farmacológicamente activo no opioide opcional en la invención desvelada en el presente documento.

#### **Excipientes farmacéuticos**

55 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden, si se desea, incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término “excipiente” en el presente documento significa cualquier sustancia, solamente un agente terapéutico, usada como soporte o vehículo para la administración de un agente terapéutico a un sujeto o añadido a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o

de almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una unidad de dosis de la composición. Los excipientes incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, disolventes, agentes espesantes, potenciadores de la penetración, agentes humectantes, lubricantes, emolientes, sustancias añadidas para enmascarar o contrarrestar un olor desagradable o sabor, fragancias y sustancias añadidas para mejorar la apariencia o textura de la composición.

5 Cualquiera de estos excipientes puede usarse en cualquier composición de la presente divulgación. La lista anterior de excipientes no pretende ser exhaustiva sino meramente ilustrativa, ya que un experto habitual en la técnica reconocería que se pueden utilizar otros excipientes.

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

En una realización, la composición puede comprender uno o más agentes potenciadores de la penetración para la administración transdérmica de fármacos. Los ejemplos no limitantes 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; ésteres de alquilo inferior de ácidos grasos C8-C22 tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, estearato de butilo y laurato de metilo; diésteres de alquilo (inferior) de diácidos C6-C22 tales como adipato de diisopropilo; monoglicéridos de ácidos grasos C8-C22 tales como monolaurato de glicerilo; alcohol tetrahidrofurfurílico alcohol polietilenglicol éter; polietilenglicol, propilenglicol; 2-(2-etoxietoxi)etanol; dietilenglicol monometil éter; éteres de alquilarilo de poli(óxido de etileno); monometil éteres de poli(óxido de etileno); dimetil éteres de poli(óxido de etileno); dimetil sulfóxido; glicerol; acetato de etilo; éster acetoacético; N-alquilpirrolidona y terpenos. Potenciadores de la penetración adicionales adecuados para su uso también se pueden encontrar en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 10/032.163, presentada el 21 de diciembre de 2001, publicada como 2002/0111377 A1 y en Thong, et al., "Percutaneous Penetration Enhancers: An Overview", *Skin Pharmacology and Physiology*, 20:272-828 (2007).

El agente potenciador de la penetración está presente en una cantidad suficiente para proporcionar las propiedades físicas deseadas y el perfil de penetración en la piel para la composición. De forma ilustrativa, uno o más potenciadores de la penetración farmacéuticamente aceptables pueden estar presentes en una cantidad total en peso de la composición de aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,3 %, aproximadamente 0,4 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 1,0 %, aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 2,0 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 3,0 %, aproximadamente 3,5 %, aproximadamente 4,0 %, aproximadamente 4,5 %, aproximadamente 5,0 %, aproximadamente 5,5 %, aproximadamente 6,0 %, aproximadamente 6,5 %, aproximadamente 7,0 %, aproximadamente 7,5 %, aproximadamente 8,0 %, aproximadamente 8,5 %, aproximadamente 9,0 %, aproximadamente 9,5 %, aproximadamente 10,0 %, aproximadamente 10,5 %, aproximadamente 11,0 %, aproximadamente 11,5 %, aproximadamente 12,0 %, aproximadamente 12,5 %, aproximadamente 13,0 %, aproximadamente 13,5 %, aproximadamente 14,0 %, aproximadamente 14,5 % o 15,0 %. Como una ilustración adicional, uno o más potenciadores de la penetración farmacéuticamente aceptables está presentes en una cantidad total en peso entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 15 %; entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 10 %; entre aproximadamente 0,5 % y aproximadamente 10 % o entre aproximadamente 3 % y aproximadamente 8 %.

Como una ilustración adicional, uno o más potenciadores de la penetración farmacéuticamente aceptables está presente en una cantidad total en peso entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 10 %, entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 10 %, entre aproximadamente 3 % y aproximadamente 10 %, entre aproximadamente 4 % y aproximadamente 10 %, entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 10 %, entre aproximadamente 6 % y aproximadamente 10 %, entre aproximadamente 7 % y aproximadamente 10 %, entre aproximadamente 8 % y aproximadamente 10 %, entre aproximadamente 9 % y aproximadamente 10 %, entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 9 %, entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 9 %, entre aproximadamente 3 % y aproximadamente 9 %, entre aproximadamente 4 % y aproximadamente 9 %, entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 9 %, entre aproximadamente 6 % y aproximadamente 9 %, entre aproximadamente 7 % y aproximadamente 9 %, entre aproximadamente 8 % y aproximadamente 9 %, entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 8 %, entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 8 %, entre aproximadamente 3 % y aproximadamente 8 %, entre aproximadamente 4 % y aproximadamente 8 %, entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 8 %, entre aproximadamente 6 % y aproximadamente 8 %, entre aproximadamente 7 % y aproximadamente 8 %, entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 7 %, entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 7 %, entre aproximadamente 3 % y aproximadamente 7 %, entre aproximadamente 4 % y aproximadamente 7 %, entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 7 %, entre aproximadamente 6 % y aproximadamente 7 %, entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 6 %, entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 6 %, entre aproximadamente 3 % y aproximadamente 6 %, entre aproximadamente 4 % y aproximadamente 6 %, entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 6 %, entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 5 %, entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 5 %, entre aproximadamente 3 % y aproximadamente 5 %, entre aproximadamente 4 % y aproximadamente 5 %, entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 4 %, entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 4 %, entre aproximadamente 3 % y aproximadamente 4 %, entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 3 %, entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 3 % y entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 2 %.

Los agentes espesantes (agentes gelificantes aka) usados en el presente documento pueden incluir polímeros aniónicos tales como ácido poliacrílico (CARBOPOL® de Noveon, Inc., Cleveland, Ohio), carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa y similares, incluidos los derivados de polímeros Carbopol®, tales como Carbopol® Ultrez 10, Carbopol® 940, Carbopol® 941, Carbopol® 954, Carbopol® 980, Carbopol® 981, Carbopol® ETD 2001, Carbopol® EZ-2 y Carbopol® EZ-3 y otros polímeros tales como los emulsionantes poliméricos Pemulen® y policarbófilos Noveon®. Otros agentes espesantes, potenciadores y adyuvantes adicionales pueden generalmente encontrarse en Remington's The Science and Practice of Pharmacy as well as the 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, uno o más agentes espesantes o gelificantes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad total en peso de 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 %. Como una ilustración adicional, uno o más agentes espesantes o gelificantes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad total en peso entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 15 %; entre aproximadamente 0,5 % y aproximadamente 5 % o entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 3 %.

En una realización, un agente neutralizante está presente opcionalmente 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), aminometil propanol (AMP), tetrahidroxipropil etilendiamina, diisopropanolamina, Ethomeen C-25 (División Industrial de Armac), Di-2 (etilhexil) amina (BASF-Wyandotte Corp., División de Química Intermedia), triamilamina, Jeffamine D- 1000 (Jefferson Chemical Co.), b-Dimetilaminopropionitrilo (American Cyanamid Co.), Armeen CD (División Industrial de Armac), Alamine 7D (Henkel Corporation), dodecilamina y morfolina. El agente neutralizante está presente en una cantidad suficiente para aumentar la viscosidad y formar una composición de gel o de tipo gel, que es adecuada para el contacto con la piel de un mamífero. De forma ilustrativa, uno o más agentes neutralizantes farmacéuticamente aceptables está presente en una cantidad total en peso de aproximadamente 0,001 %, aproximadamente 0,0015 %, aproximadamente 0,01 %, aproximadamente 0,015 %, aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,3 %, aproximadamente 0,4 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,6 %, aproximadamente 0,7 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,9 %, aproximadamente 1,0 %, 1,1 %, aproximadamente 1,2 %, aproximadamente 1,3 %, aproximadamente 1,4 %, aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 1,6 %, aproximadamente 1,7 %, aproximadamente 1,8 %, aproximadamente 1,9 %, aproximadamente 2,0 %, aproximadamente 2,1 %, aproximadamente 2,2 %, aproximadamente 2,3 %, aproximadamente 2,4 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 2,6 %, aproximadamente 2,7 %, aproximadamente 2,8 %, aproximadamente 2,9 %, aproximadamente 3,0 %, aproximadamente 3,1 %, aproximadamente 3,2 %, aproximadamente 3,3 %, aproximadamente 3,4 %, aproximadamente 3,5 %, aproximadamente 3,6 %, aproximadamente 3,7 %, aproximadamente 3,8 %, aproximadamente 3,9 %, aproximadamente 4,0 %, aproximadamente 4,1 %, aproximadamente 4,2 %, aproximadamente 4,3 %, aproximadamente 4,4 %, aproximadamente 4,5 %, aproximadamente 4,6 %, aproximadamente 4,7 %, aproximadamente 4,8 %, aproximadamente 4,9 %, aproximadamente 5,0 %, aproximadamente 5,1 %, aproximadamente 5,2 %, aproximadamente 5,3 %, aproximadamente 5,4 %, aproximadamente 5,5 %, aproximadamente 5,6 %, aproximadamente 5,7 %, aproximadamente 5,8 %, aproximadamente 5,9 %, aproximadamente 6,0 %, aproximadamente 6,1 %, aproximadamente 6,2 %, aproximadamente 6,3 %, aproximadamente 6,4 %, aproximadamente 6,5 %, aproximadamente 6,6 %, aproximadamente 6,7 %, aproximadamente 6,8 %, aproximadamente 6,9 % o aproximadamente 7,0 %. Como una ilustración adicional, uno o más agentes neutralizantes farmacéuticamente aceptables está presente en una cantidad total en peso entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 7 % o entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 5 %. En una realización, se utiliza una solución de hidróxido de sodio, tal como, por ejemplo, una solución de hidróxido de sodio 0,01 N, solución de hidróxido de sodio 0,02 N, solución de hidróxido de sodio 0,025 N, solución de hidróxido de sodio 0,05 N, solución de hidróxido de sodio 0,075 N, solución de hidróxido de sodio 0,1 N, solución de hidróxido de sodio 0,2 N, solución de hidróxido de sodio 0,5 N, solución de hidróxido de sodio 1,0 N, solución de hidróxido de sodio 1,5 N, solución de hidróxido de sodio 2,0 N, solución de hidróxido de sodio 10,0 N o cualquier otra solución adecuada para proporcionar una cantidad suficiente del hidróxido de sodio acuoso para formar el gel deseado. En una realización, la composición resulta de la combinación de un agente gelificante con un agente neutralizante, tal como aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % (peso/peso) de hidróxido de sodio 0,025 N, mientras que en

otra realización se usa de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % (peso/peso) de hidróxido de sodio 0,25 N. Por supuesto, se pueden usar otros agentes neutralizantes adecuados, al igual que otras concentraciones y cantidades de hidróxido de sodio acuoso, siempre y cuando haya una cantidad suficiente de iones OH<sup>-</sup> para ayudar en la formación de un gel.

- 5 [0069]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, que comprende además 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.

10 Como excipientes, las composiciones descritas en el presente documento comprenden, opcionalmente, uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables. Como ejemplos no limitativos de tensioactivos que se pueden usar como agentes humectantes en las composiciones de la divulgación se incluyen compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio, dioctil sulfosuccinato de sodio, éteres de alquilfenilo de polioxietileno, por ejemplo, nonoxinol 9, nonoxinol 10 y octoxinol 9, poloxámeros (polioxietileno y copolímeros de bloques de polioxipropileno), glicéridos y aceites de ácidos grasos polioxietilenados, por ejemplo, mono- y diglicéridos caprílico/cáprico de polioxietileno (8) (por ejemplo, Labrasol™ de Gattefossé), aceite de ricino de polioxietileno (35) y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40); alquil éteres de polioxietileno, por ejemplo, éter cetoestearílico de polioxietileno (20), ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo, estearato de polioxietileno (40), ésteres de sorbitán polioxietilenado, 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), lauril sulfato 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. Tales agentes humectantes, si están presentes, constituyen en total aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 15 %, aproximadamente 0,4 % a aproximadamente 10 % o aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % del peso total de la composición. De forma ilustrativa, uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables está presente en una cantidad total en peso de 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 %.

40 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, individualmente o en combinación, behenato de glicerilo (por ejemplo, Compritol™ 888); ácido esteárico y sales del mismo, incluyendo magnesio (estearato de calcio y de sodio); aceites vegetales hidrogenados (por ejemplo, Sterotex™); sílice coloidal; talco; ceras; ácido bórico; benzoato de sodio; acetato de sodio; fumarato de sodio; cloruro de sodio; DL-leucina; PEG (por ejemplo, Carbowax™ 4000 y Carbowax™ 6000); oleato de sodio; lauril sulfato de sodio y lauril sulfato de magnesio. Tales lubricantes, si están presentes, constituyen en total aproximadamente de 0,1 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 8 % o aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 5 % del peso total de la composición. De manera ilustrativa, uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,3 %, aproximadamente 0,4 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,6 %, aproximadamente 0,7 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,9 %, aproximadamente 1,0 %, aproximadamente 1,1 %, aproximadamente 1,2 %, aproximadamente 1,3 %, aproximadamente 1,4 %, aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 1,6 %, aproximadamente 1,7 %, aproximadamente 1,8 %, aproximadamente 1,9 %, aproximadamente 2,0 %, aproximadamente 2,1 %, aproximadamente 2,2 %, aproximadamente 2,3 %, aproximadamente 2,4 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 2,6 %, aproximadamente 2,7 %, aproximadamente 2,8 %, aproximadamente 2,9 %, aproximadamente 3,0 %, aproximadamente 3,1 %, aproximadamente 3,2 %, aproximadamente 3,3 %, aproximadamente 3,4 %, aproximadamente 3,5 %, aproximadamente 3,6 %, aproximadamente 3,7 %, aproximadamente 3,8 %, aproximadamente 3,9 %, aproximadamente 4,0 %, aproximadamente 4,1 %, aproximadamente 4,2 %, aproximadamente 4,3 %, aproximadamente 4,4 %, aproximadamente 4,5 %, aproximadamente 4,6 %, aproximadamente 4,7 %, aproximadamente 4,8 %, aproximadamente 4,9 %, aproximadamente 5,0 %, aproximadamente 5,1 %, aproximadamente 5,2 %, aproximadamente 5,3 %, aproximadamente 5,4 %, aproximadamente 5,5 %, aproximadamente 5,6 %,

aproximadamente 5,7 %, aproximadamente 5,8 %, aproximadamente 5,9 %, aproximadamente 6,0 %, aproximadamente 6,1 %, aproximadamente 6,2 %, aproximadamente 6,3 %, aproximadamente 6,4 %, aproximadamente 6,5 %, aproximadamente 6,6 %, aproximadamente 6,7 %, aproximadamente 6,8 %, aproximadamente 6,9 %, aproximadamente 7,0 %, aproximadamente 7,1 % , aproximadamente 7,2 %, 5 aproximadamente 7,3 %, aproximadamente 7,4 %, aproximadamente 7,5 %, aproximadamente 7,6 %, aproximadamente 7,7 %, aproximadamente 7,8 %, aproximadamente 7,9 %, aproximadamente 8,0 %, aproximadamente 8,1 %, aproximadamente 8,2 %, aproximadamente 8,3 %, aproximadamente 8,4 %, aproximadamente 8,5 %, aproximadamente 8,6 %, aproximadamente 8,7 %, aproximadamente 8,8 %, aproximadamente 8,9 %, aproximadamente 9,0 %, aproximadamente 9,1 %, aproximadamente 9,2 %, 10 aproximadamente 9,3 %, aproximadamente 9,4 %, aproximadamente 9,5 %, aproximadamente 9,6 %, aproximadamente 9,7 %, aproximadamente 9,8 %, aproximadamente 9,9 % o aproximadamente 10,0 %.

En otra realización, las composiciones descritas en el presente documento comprenden opcionalmente un emoliente. Emolientes ilustrativos incluyen aceite mineral, mezclas de aceite mineral y alcoholes de lanolina, alcohol cetílico, alcohol cetosteárico, vaselina, alcoholes de vaselina y lanolina, cera de ésteres cetílicos, colesterol, 15 glicerina, monoestearato de glicerilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, lecitina, caproato de alilo, extracto de *Althea officinalis*, alcohol araquidilo, argobase EUC, dicaprilato/dicaprato de butilenglicol, goma arábiga, alantoína, carragenano, cetildimeticona, ciclometicona, succinato de dietilo, dihidroabietil behenato, adipato de dioctilo, laurato de etilo, palmitato de etilo, estearato de etilo, laurato de isoamilo, octanoato, PEG -75 lanolina, laurato de sorbitán, aceite de nuez, aceite de germen de trigo, aceite de almendras súper refinado, aceite de sésamo 20 super refinado, aceite de soja super refinado, 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 de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 3 % a aproximadamente 25 % o aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % en peso. De manera ilustrativa, uno o más emolientes está presente en una cantidad total en peso de aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, 25 aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 21 %, aproximadamente 22 %, aproximadamente 23 %, aproximadamente 24 %, 30 aproximadamente 25 %, aproximadamente 26 %, aproximadamente 27 %, aproximadamente 28 %, aproximadamente 29 % o aproximadamente 30 %.

En una realización, las composiciones descritas en el presente documento comprenden un antioxidante. Antioxidantes ilustrativos incluyen ácido cítrico, hidroxitolueno butilado (BHT), ácido ascórbico, glutatió, retinol, α-tocoferol, β-caroteno, α-caroteno, ubiquinona, hidroxianisol butilado, ácido etilendiaminotetraacético, selenio, zinc, 35 lignano, ácido úrico, ácido lipoico y N-acetilcisteína. Un antioxidante, si está presente, está presente en las composiciones descritas en la presente memoria en la cantidad de menos de aproximadamente 1 % en peso. De manera ilustrativa, uno o más antioxidantes están presentes en la cantidad total de aproximadamente 0,025 %, aproximadamente 0,05 %, aproximadamente 0,075 %, aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,125 %, aproximadamente 0,15 %, aproximadamente 0,175 %, aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,225 %, 40 aproximadamente 0,25 % , aproximadamente 0,275 %, aproximadamente 0,3 %, aproximadamente 0,325 %, aproximadamente 0,35 %, aproximadamente 0,375 %, aproximadamente 0,4 %, aproximadamente 0,425 %, aproximadamente 0,45 %, aproximadamente 0,475 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,525 %, aproximadamente 0,55 %, aproximadamente 0,575 %, aproximadamente 0,6 %, aproximadamente 0,625 %, aproximadamente 0,65 %, aproximadamente 0,675 %, aproximadamente 0,7 %, aproximadamente 0,725 %, 45 aproximadamente 0,75 %, aproximadamente 0,775 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,825 %, aproximadamente 0,85 %, aproximadamente 0,875 %, aproximadamente 0,9 %, aproximadamente 0,925 %, aproximadamente 0,95 %, aproximadamente 0,975 % o aproximadamente 1,0 % en peso. Como una ilustración adicional, uno o más antioxidantes están presentes en la cantidad total en peso de entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 1,0 %; entre aproximadamente 0,05 % y aproximadamente 0,5 % o entre aproximadamente 0,05 50 % y aproximadamente 0,2 %.

En una realización, una composición comprende un conservante antimicrobiano. Conservantes antimicrobianos ilustrativos incluyen ácidos, incluyendo pero sin limitarse a, ácido benzoico, ácido fenólico, ácido sórbico, alcoholes, cloruro de bencetonio, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidurea, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, borato 55 fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, propilparabeno, propionato de sodio o timerosal. El conservante antimicrobiano, si está presente, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 3 % o aproximadamente 0,3 % a 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 %.

60 Composiciones descritas en el presente documento comprometen opcionalmente uno o más agentes emulsionantes. El término “agente emulsionante” se refiere a un agente capaz de reducir la tensión superficial entre una fase no polar y polar e incluye compuestos definidos como agentes “auto emulsionantes”. Los agentes emulsionantes

adecuados pueden ser 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, si está presente, está presente en una composición en una cantidad total de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 12 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % o aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición. De manera ilustrativa, uno o más agentes emulsionantes están presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 % o aproximadamente 15 %.

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

La composición descrita en el presente documento puede comprender opcionalmente uno o más alcoholes. En una realización adicional, el alcohol es un alcohol inferior. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alcohol inferior", solo o en combinación, significa un resto de alcohol cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. En una realización, el alcohol inferior contiene de uno a cuatro átomos de carbono y en otra realización el alcohol inferior contiene dos o tres átomos de carbono. Ejemplos de tales restos de alcohol incluyen etanol, etanol USP (es decir, 95 % v/v), n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol y terc-butanol. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "etanol" se refiere a C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH. Se puede utilizar como alcohol deshidratado USP, alcohol USP o en cualquier forma común que incluye en combinación con diversas cantidades de agua. Si está presente, el alcohol está presente en una cantidad suficiente para formar una composición que es adecuada para el contacto con un mamífero. De manera ilustrativa, uno o más alcoholes farmacéuticamente aceptables está presente en una cantidad total en peso de aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 21 %, aproximadamente 22 %, aproximadamente 23 %, aproximadamente 24 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 26 %, aproximadamente 27 %, aproximadamente 28 %, aproximadamente 29 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 31 %, aproximadamente 32 %, aproximadamente 33 %, aproximadamente 34 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 36 %, aproximadamente 37 %, aproximadamente 38 %, aproximadamente 39 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 41 %, aproximadamente 42 %, aproximadamente 43 %, aproximadamente 44 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 46 %, aproximadamente 47 %, aproximadamente 48 %, aproximadamente 49 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 51 %, aproximadamente 52 %, aproximadamente 53 %, aproximadamente 54 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 56 %, aproximadamente 57 %, aproximadamente 58 %, aproximadamente 59 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 61 %, aproximadamente 62 %, aproximadamente 63 %, aproximadamente 64 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 66 %, aproximadamente 67 %, aproximadamente 68 %, aproximadamente 69 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 71 %, aproximadamente 72 %, aproximadamente 73 %, aproximadamente 74 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 76 %, aproximadamente 77 %, aproximadamente 78 %, aproximadamente 79 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, aproximadamente 84 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 86 %, aproximadamente 87 %, aproximadamente 88 %, aproximadamente 89 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 % o aproximadamente 98 %. Como una ilustración adicional, uno o más alcoholes farmacéuticamente aceptables está presente en una cantidad total en peso entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 98 %; entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 95 %; entre aproximadamente 25 % y aproximadamente 75 %; entre aproximadamente 35 % y aproximadamente 70 % o entre aproximadamente 40 % y aproximadamente 50 %.

En una realización, un adhesivo sensible a la presión se utiliza opcionalmente para ayudar en la colocación de un parche que contiene un opioide para ser administrado por vía transdérmica al sujeto. En una realización adicional, el adhesivo sensible a la presión está presente en una cantidad total en peso entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 99,9 %; entre aproximadamente 50 % y aproximadamente 99,9 % y entre aproximadamente 75 % y aproximadamente 99,9 %. En una realización adicional, la capa de adhesivo sensible a la presión es una mezcla

de dos o más adhesivos sensibles a la presión. En otra realización, el adhesivo sensible a la presión es una mezcla de Bio-PSA adhesivo de silicona 7-4201 y Duro-Tak 87-9301 (fabricado por Dow Corning Corporation, Medical Products, Midland, Mich and the National Starch and Chemical Company, respectivamente) los cuales se mezclan en una proporción de aproximadamente 10: 1 (7-4202:87-9301).

5 Ejemplos no limitantes de adhesivos sensibles a la presión incluyen polímeros y copolímeros de poliácridatos, polisiloxanos, poliisobutileno, poliisopreno, polibutadieno, polímeros de bloques de etileno-acetato de vinilo y estireno, tales como copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, copolímero de estireno-butadieno-estireno, copolímeros de estireno-etilenebuteno-estireno, copolímeros de estireno-etileno/propileno-estireno y análogos de di-bloque de los mismos. Ejemplos de poliácridatos incluyen, pero no se limitan a, ácidos acrílicos, acrilatos y metacrilatos de alquilo; por ejemplo, ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metoxietilo, acrilato de etilo, acrilato de butilo, metacrilato de butilo, acrilato de hexilo, metacrilato de hexilo, acrilato de 2-etilbutilo, metacrilato de 2-etilbutilo, acrilato de isooctilo, metacrilato de isooctilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, acrilato de decilo, metacrilato de decilo, acrilato de dodecilo, metacrilato de dodecilo, acrilato de tridecilo, metacrilato de tridecilo, acrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo, acrilamida, dimetilacrilamida, acrilonitrilo, acrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de dimetilaminoetilo, acrilato de terc-butilaminoetilo, metacrilato de terc-butilaminoetilo, acrilato de metoxietilo, metacrilato de metoxietilo, acetato de vinilo/acrilato de etileno y similares. Ejemplos adicionales de adhesivos acrílicos apropiados adecuados en la práctica de la invención se describen en Satas, "Acrylic Adhesives" Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2ª ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, Nueva York (1989).

20 Otros adhesivos sensibles a la presión (ASP) útiles pueden incluir mezclas de diferentes polímeros o mezclas de polímeros tales como el caucho sintético poliisobutileno (PIB). Los adhesivos de PIB normalmente incluyen un agente de pegajosidad tal como aceite de polibuteno y resinas tales como las resinas ESCOREZ® disponibles en Exxon Chemical. Otros adhesivos sensibles a la presión a base de caucho útiles incluyen polímeros de hidrocarburo tales como poliisopreno natural y sintético, polibutileno y poliisobutileno, polímeros de estireno/butadieno, 25 copolímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno, polímeros de hidrocarburos, tales como caucho de butilo, polímeros que contienen halógeno tales como poliacrílico-nitrilo, politetrafluoroetileno, cloruro de polivinilo, cloruro de , polivinilideno y policlorodieno y otros copolímeros de los mismos. Adhesivos adicionales, sensibles a presión, adecuados, se pueden encontrar en la patente US-7.867.986. Polímeros de poliisobutileno están disponibles en el comercio con el nombre comercial VISTANEX® de Exxon Chemical.

30 Los adhesivos sensibles a la presión a base de silicona son también adecuados para su uso en realizaciones adicionales que se describen en el presente documento. Adhesivos sensibles a la presión a base de silicona adecuados pueden incluir los descritos en "Silicone Pressure Sensitive Adhesives", Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2ª ed., pp. 508-517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, Nueva York (1989). Otros adhesivos sensibles a la presión a base de silicona útiles se describen en las siguientes Patentes de los Estados Unidos N<sup>os</sup> 4.591.622; 4.584.355; 4.585.836 y 4.655.767. Adhesivos sensibles a la presión a base de silicona adecuados están disponibles comercialmente e incluyen los adhesivos de silicona que se venden con el nombre comercial BIO-PSA 7-4503, BIO-PSA 7-4603, BIO-PSA 7-4301, 7-4202, 7-4102, 7-4106 y BIO-PSA 7-4303 de Dow Corning Corporation, Medical Products, Midland, Michigan. Las siliconas disponibles comercialmente se venden con el nombre comercial de BIO-PSA tales como Bio-PSA 7-4102, 7-4202, 7-4302, 7-4101, 7-4201, 7-4301, 7-4303, 7-4503, 7-4603 por Dow Corning Cooperation. En una realización, se prefieren adhesivos de silicona Bio-PSA compatibles con amina. En una realización adicional, se empleó el adhesivo de silicona Bio-PSA compatible con amina preferido 7-4202 en combinación con adhesivo acrílico tal como Duro-Tak 87-9301 fabricado por National Starch and Chemical Company.

45 En una forma de realización adicional se añade agua por separado a la composición. La cantidad de agua añadida por separado a una formulación es exclusiva de la cantidad de agua presente independientemente en la composición de cualquier otro componente (por ejemplo, alcohol, agente de neutralización). El agua está presente en una cantidad suficiente para formar una composición que sea adecuada para la administración a un mamífero. De forma ilustrativa, se puede añadir agua por separado en peso en una cantidad de aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 50 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 21 %, aproximadamente 22 % , aproximadamente 23 %, aproximadamente 24 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 26 %, 55 aproximadamente 27 %, aproximadamente 28 %, aproximadamente 29 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 31 %, aproximadamente 32 %, aproximadamente 33 %, aproximadamente 34 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 36 %, aproximadamente 37 %, aproximadamente 38 %, aproximadamente 39 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 41 %, aproximadamente 42 %, aproximadamente 43 %, aproximadamente 44 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 46 %, 60 aproximadamente 47 %, aproximadamente 48 %, aproximadamente 49 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 51 %, aproximadamente 52 %, aproximadamente 53 %, aproximadamente 54 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 56 %, aproximadamente 57 %, aproximadamente 58 %, aproximadamente 59 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 61 %, aproximadamente 62 %,



aproximadamente 63 %, aproximadamente 64 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 66 %, aproximadamente 67 %, aproximadamente 68 %, aproximadamente 69 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 71 %, aproximadamente 72 %, aproximadamente 73 %, aproximadamente 74 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 76 %, aproximadamente 77 %, aproximadamente 78 %, aproximadamente 79 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, aproximadamente 84 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 86 %, aproximadamente 87 %, aproximadamente 88 %, aproximadamente 89 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 % o aproximadamente 98 %. Como una ilustración adicional, se puede añadir por separado agua en peso en una cantidad entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 98 %; entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 70 %; entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 40 %; entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 30 %; entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 30 % o entre aproximadamente 25 % y aproximadamente 30 %.

En una realización adicional, la composición farmacéutica está sustancialmente libre de agua. En aún otra realización, la composición farmacéutica es anhidra.

### Formas de dosificación farmacéutica

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

En otra realización, las composiciones descritas en el presente documento, las cuales son administrables por vía transdérmica incluyen profármacos de opioides, incluyendo profármacos de buprenorfina, colocados en propilenglicol o en una formulación de gel para la administración en forma de parches, pomadas, cremas, suspensiones, lociones, pastas, geles, pulverizaciones, espumas, aceites u otra forma adecuada para la administración transdérmica.

### Formulaciones de gel

Los geles y emulsiones alcohólicas se han convertido en más populares para la administración sistémica de agentes farmacológicamente activos. Los productos testosterona y estradiol son ejemplos de productos existentes en el mercado que ahora están ganando cuota de mercado en relación con productos de parche competitivos. Generalmente los parches han sido el pilar de la administración transdérmica sistémica de fármacos. Irónicamente, la forma de dosificación transdérmica original era una pomada de nitroglicerina que se midió para proporcionar la dosis correcta. Para la administración sistémica transdérmica moderna, muchos geles y cremas tienen envases de dosis unitaria y dispensadores de bomba calibrados diseñados para proporcionar la dosis correcta para aplicación a la piel del sujeto. Los tratamientos sistémicos de gel aprovechan el hecho de que se pueden cubrir con el fármaco áreas superficiales de la piel mucho más grandes, lo que mejorará las posibilidades de conseguir los niveles terapéuticos en sangre. Normalmente, los parches tienen una superficie máxima de 50 cm<sup>2</sup>; sin embargo, este no es un tamaño deseable. Se pueden producir geles alcohólicos y pueden incluir opcionalmente un agente gelificante tal como etil celulosa o Carbopol. Opcionalmente, se pueden incorporar en el gel niveles adecuados de potenciadores de la penetración.

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

#### Formulación de gel utilizada para frotar en la piel

92 %	etanol absoluto, USP/NF
5 %	propilenglicol
2 %	Klucel® hidroxipropilcelulosa
1 %	buprenorfina o profármaco de buprenorfina

#### Formulación de gel

92 %	etanol absoluto, USP/NF
5 %	etilenglicol, USP
2 %	Klucel® hidroxipropilcelulosa
1 %	buprenorfina o profármaco de buprenorfina

(continuación)

## Formulación de 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 de parche**

5 Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son adecuados para su uso en dispositivos de administración transdérmica tales como parches y similares. Por ejemplo, los compuestos y composiciones descritas en el presente documento son adecuados para su uso en un sistema de administración transdérmica modulado por la membrana. En este sistema, el depósito que contiene el compuesto a administrar por vía transdérmica al paciente se encapsula en un compartimento poco profundo moldeado a partir de una capa de soporte impermeable al fármaco y una membrana polimérica de control de la velocidad a través de la cual el compuesto a ser administrado pasa de una manera controlada. En una realización, la superficie externa de la membrana tiene una capa delgada de un polímero adhesivo hipoalérgico compatible con el fármaco (por ejemplo, adhesivo de silicona o 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 son también adecuados para su uso en sistemas transdérmicos controlados por difusión en adhesivo. En estas realizaciones, el depósito de fármaco se formula dispersando directamente el fármaco (o fármacos) a ser administrados en un polímero adhesivo y a continuación extendiendo el adhesivo con el fármaco sobre una lámina plana de la membrana de soporte impermeable al fármaco para formar una capa delgada de depósito de fármaco. Opcionalmente, en la parte superior de la capa de depósito de fármaco, se colocan capas adicionales de polímero adhesivo controlador de la velocidad sin fármaco de grosor constante para producir un sistema de administración de fármacos controlado por difusión en adhesivo. También, se puede añadir opcionalmente una segunda capa de adhesivo, la cual puede contener un principio activo independientemente de si se va administrar o no por vía transdérmica al sujeto.

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

30 Los compuestos y las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento son también 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 soluble en agua y dispersando a continuación homogéneamente en un polímero lipófilo mediante fuerza mecánica de alto cizallamiento para formar un gran número de esferas microscópicas no lixiviables de depósitos de fármaco. Esta dispersión inestable se estabiliza rápidamente mediante reticulación inmediata, la cual produce un disco de polímero con fármaco con un área de superficie constante y espesor fijo. Se produce un sistema terapéutico transdérmico en el que el disco con fármaco se coloca en el centro y está rodeado por un borde adhesivo.

40 Las formulaciones de parche se pueden optimizar usando ensayos *in vitro* de difusión en piel humana antes de la selección de dos o tres parches para los estudios 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 por ej. en Dow Corning y otros fabricantes) en un disolvente (por ejemplo, cloruro de metileno o acetato de etilo). Esta mezcla de fármaco se extruiría a continuación sobre una película de soporte de poliéster en un espesor uniforme de aproximadamente 100 micras o más con un aplicador de película húmeda de precisión. Se deja que el disolvente se evapore en un horno de secado y el "parche" resultante se recorta para adaptarse a la cámara de donante de la célula de difusión. Se producirán diversas formulaciones de parche hasta que se obtienen la tasa de flujo en estado estacionario y propiedades adhesivas deseadas. Se pueden analizar diferentes adhesivos, así como la variación de la cantidad de adhesivo en la formulación (Nalluri, Milligan et al. 2005). Se han obtenido resultados adecuados haciendo parches monolíticos con DURO-TAK 387-2051, el cual es un adhesivo sensible a la presión no curado de acrilato-acetato de vinilo de National Starch Chemical Company. Opcionalmente pueden incorporarse diferentes disolventes (por ejemplo, miristato de isopropilo, propilenglicol) en 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 monolítico de

matriz. En el sistema de depósito, el principio(s) activo y cualquier excipiente(s) se podrían formular en un gel y sellarse entre una capa de liberación y un material de respaldo impermeable, tal como poliéster u otro material adecuado conocido por una persona experta en la técnica. Se ha visto que las membranas de etil vinil acetato con adhesivos acrílicos son adecuadas.

5 Las formulaciones de parche adhesivo se pueden preparar para que contengan diferentes cargas de un profármaco de buprenorfina y opcionalmente un antagonista de opioides mediante el uso de adhesivos DURO-TAK (National Starch and Chemical Company, EE.UU.). Las cantidades apropiadas de adhesivo y fármaco se pueden sonicar durante diez minutos, verter sobre el revestimiento de liberación (9742 Scotchpak, 3M, St. Paul, MN) con un aplicador de película húmeda (Paul N. Gardner Company, Inc., Pompano Beach, FL) fijado en un espesor de 40 milésimas de pulgada y mantener a temperatura ambiente durante una hora y después a 70 °C en un horno durante diez minutos (para eliminar cualquier disolvente residual). Los parches a continuación serían cubiertos con una membrana respaldo (CoTran 9722, 3M, St. Paul, MN), se cortarían en tamaños apropiados y a continuación se pueden almacenar en un desecador para su posterior estudio.

15 En otras realizaciones, 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. Adhesivos adicionales se pueden encontrar en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos N° de Serie 11/907.954, presentada el 18 de octubre de 2007, publicada como U.S. 2009/017102 A1.

20 En una realización adicional, el parche transdérmico puede comprender opcionalmente más de una capa de agonista de opioides, agonista-antagonista de opioides o antagonista de opioides o un profármaco de cualquiera de los anteriores. En una realización adicional, una capa respectiva puede comprender un agonista de opioides o un agonista-antagonista de opioides solo u, opcionalmente, en combinación con un antagonista de opioides. En una realización adicional, una capa respectiva puede comprender un antagonista de opioides separado de una capa que comprende un agonista de opioides o un agonista-antagonista de opioides.

25 En otra realización ilustrativa, el parche transdérmico puede ser uno que sea capaz de controlar la liberación de buprenorfina o del profármaco de buprenorfina de tal manera que la administración transdérmica de la buprenorfina o del profármaco buprenorfina al sujeto sea sustancialmente uniforme y sostenida durante un periodo de aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 48 horas o aproximadamente 7 días. Dichos parches transdérmicos que se pueden utilizar en la práctica de los procedimientos descritos en el presente documento pueden 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 por vía transdérmica la buprenorfina o el profármaco de buprenorfina al sujeto.

30 Otras formulaciones de parches adecuadas se pueden encontrar en la Solicitud de Patente N° \_ presentada el 4 de abril de 2011, la cual reivindica prioridad de la Solicitud Provisional de los EE.UU. N° 61/320.526 presentada el 2 de abril de 2010.

35 Además de usar los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento en los sistemas de administración transdérmica descritos anteriormente, también son adecuadas para su uso junto con microagujas para administración transdérmica de fármacos, las cuales crean las vías de transporte a escala micrométrica. Las microagujas proporcionan un medio mínimamente invasivo para el transporte de moléculas en la piel, ya que los canales que crean son extremadamente pequeños a nivel clínico. Sin embargo, debido a que los canales son mucho mayores que incluso macromoléculas, tales canales deberían aumentar drásticamente la permeabilidad de la piel.

40 Las microagujas pueden estar hechos de materiales tales como silicio, polímeros biodegradables y acero inoxidable, así como, otros materiales biocompatibles y pueden ser sólidas o huecas. Las microagujas sólidas pueden ser utilizadas para crear agujeros en la piel, seguido por la aplicación de un parche transdérmico a la superficie de la piel. Alternativamente, las microagujas sólidas se pueden recubrir primero con un fármaco y luego insertar en la piel. También se pueden utilizar microagujas huecas para facilitar el flujo del 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.

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

Disposiciones de microagujas adecuadas para su uso con los compuestos y composiciones descritas en el presente

documento se pueden encontrar en las referencias anteriores así como en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos N° 11/812.249, presentada el 15 de junio de 2007, publicado como U.S. 2008/0008745 A1.

**Formulación en pulverización**

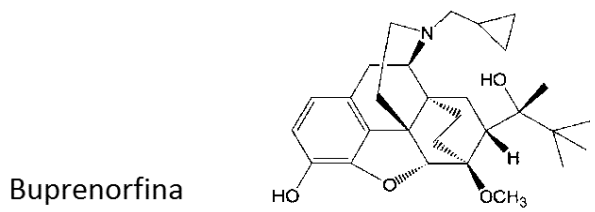
5 En otra realización, el agonista de opioides (o profármaco del mismo) o agonista-antagonista de opioides (o profármaco del mismo) pueden ser administrados por vía transdérmica con un sistema de pulverización. La pulverización de dosis medida dispensaría una dosis terapéuticamente eficaz a la piel. El nivel de dosificación podría lograrse mediante la creación de un sistema de pulverización que cubra un área de la piel deseada. El agonista de opioides (o profármaco del mismo) o agonista-antagonista de opioides (o profármaco del mismo) se absorbería en la piel, formando un depósito dentro de la capa córnea de esta piel y proporcionaría una liberación sostenida del  
 10 agonista de opioides (o profármaco del mismo) o agonista-antagonista de opioides (o profármaco del mismo). En realizaciones adicionales, la pulverización de dosis medida puede contener alcoholes, fragancias, potenciadores químicos (potenciadores de la penetración), plastificantes, agua, emolientes, agentes espesantes, modificadores de pH, cargas y conservantes, así como otros excipientes adecuados.

**Ejemplos**

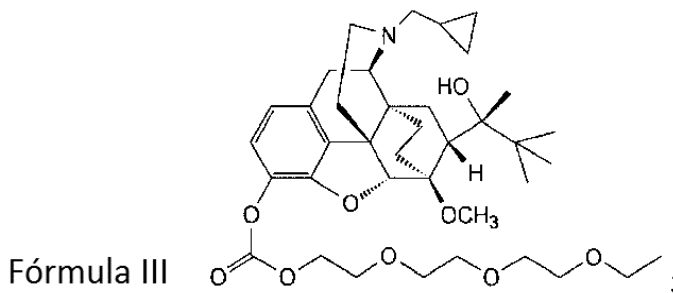
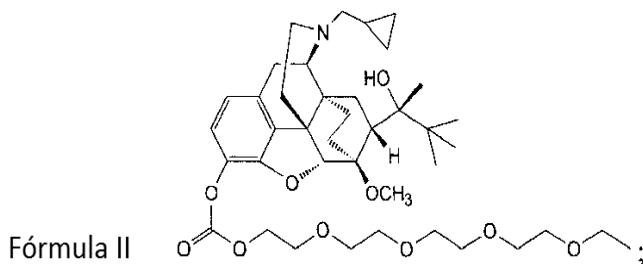
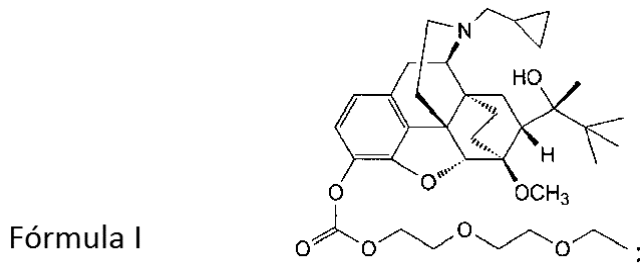
15 Los ejemplos no pertenecientes a la invención reivindicada son sólo para fines ilustrativos.

**Ejemplo 1**

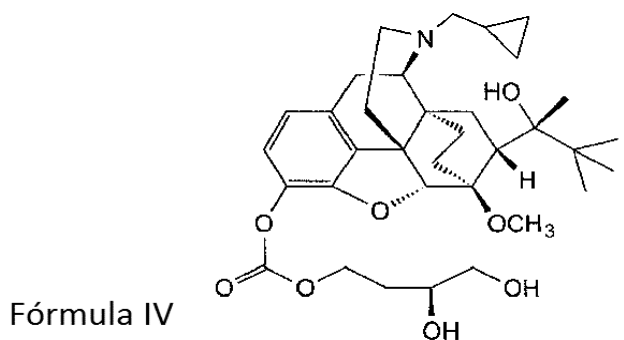
La buprenorfina y los diversos profármacos de buprenorfina identificados a continuación se sintetizaron y evaluaron para la penetración a través de la piel humana *in vitro*:



20



y



### Síntesis de buprenorfina base y profármacos de buprenorfina

#### Síntesis de buprenorfina base

- 5 Se suspendió hidrocloreto de buprenorfina (200 mg, 0,0004 mol) en aproximadamente 10 ml de diclorometano. Se añadió trietilamina (80 mg, 0,0008 mol) gota a gota. La solución se agitó hasta que todo el material se disolvió. La solución se transfirió a un embudo separador de 60 ml con enjuagues de diclorometano. Se añadieron aproximadamente 10 ml de agua al embudo y los contenidos se agitaron bien a mano. Las dos fases se dejaron separar. La capa de cloruro de metileno se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro durante varias horas. El cloruro de metileno se eliminó y se combinó con enjuagues en diclorometano del sulfato de sodio. El disolvente se eliminó mediante una corriente de nitrógeno y el producto final se secó al vacío.

#### Síntesis de la Fórmula I (3,6-dioxaoctil carbonato de buprenorfina)

Se preparó una solución de cloroformiato mediante la adición de trifosgeno (98,9 mg, 0,333 mmol) a una solución agitada de di(etilenglicol)monoetil éter (134,2 mg, 1 mmol) y trietilamina seca (101,2 mg, 0,139 ml, 1 mmol) en diclorometano seco (2 ml) a 0 °C en una atmósfera de argón y se agitó durante 1 h a 0 °C.

- 15 La buprenorfina (125,1 mg, 2,675 mol) se disolvió en diclorometano seco (20 ml) a 0 °C en una atmósfera de argón. Se añadió trietilamina (35,4 mg, 0,0488 ml, 0,35 mmol) y después de 5 min de agitación, la solución de cloroformiato (0,8 ml) se añadió durante un período de 30 segundos. Después de 5 min de agitación a 0 °C, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se inactivó mediante la adición de una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado a 0 °C y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a una presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con DCM-MeOH (gradiente 100:0, 100:1, 50:1, 40:1, 30:1) para dar 149,4 mg (89,0 %) de la Fórmula I (3,6-dioxaoctil carbonato de buprenorfina) como un aceite.

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6,87(1H, d, J=8,2); 6,59 (1H, d, J=8,2); 5,91 (1H, s, H-5); 4,45 (1H, d, J=1,6); 4,30-4,40 (2H, m); 3,77 (2H, dd,  $J_1=5,1$ ,  $J_2=4,5$ ); 3,65-3,69 (2H, m); 3,58-3,62 (2H, m); 3,54 (2H, q, J=7,0,  $\text{CF}_2\text{CH}_3$ ); 3,48 (s, 3H); 2,97-3,06 (2H, m); 2,84-2,93 (1H, m); 2,62 (1H, dd,  $J_1=11,9$ ,  $J_2=4,9$ ); 2,22-3,38 (4H, m); 2,12 (1H, t, J=10,0); 1,98 (1H, dt,  $J_1=12,7$ ,  $J_2=5,6$ ); 1,76-1,93 (1H, m); 1,71 (1H, dd,  $J_1=12,9$ ,  $J_2=2,3$ ); 1,35 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 1,31 (1H, dd,  $J_1=13,1$ ,  $J_2=9,4$ ); 1,22 (3H, t, J=7,0,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,03-1,12 (1H, m); 1,03 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 0,74-0,85 (1H, m); 0,62-0,72 (1H, m); 0,43-0,55 (2H, m, c-Pr); 0,07-0,16 (2H, m, c-Pr).

#### Síntesis de la Fórmula II (3,6,9,12-tetraoxatetradecanil carbonato de buprenorfina)

- 30 Un procedimiento similar al de la Fórmula I a partir de tetra(etilenglicol) monoetil éter proporcionó la Fórmula II (3,6,9,12-tetraoxatetradecanil carbonato de buprenorfina) como un aceite.

- 35 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6,87 (1H, d, J=8,0); 6,59 (1H, d, J=8,0); 5,91 (1H, s, H-5); 4,45 (1H, d, J=1,8); 4,29-4,39 (2H, m); 3,76 (2H, t, J=4,8); 3,63-3,69 (10H, m); 3,57-3,62 (2H, m); 3,53 (2H, q, J=7,0,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3,48 (s, 3H); 2,97-3,07 (2H, m); 2,83-2,94 (1H, m); 2,62 (1H, dd,  $J_1=11,9$ ,  $J_2=4,9$ ); 2,21-3,39 (4H, m); 2,12 (1H, t, J=9,9); 1,98 (1H, dt,  $J_1=12,7$ ,  $J_2=5,6$ ); 1,76-1,93 (1H, m); 1,71 (1H, dd,  $J_1=12,9$ ,  $J_2=2,3$ ); 1,35 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 1,31 (1H, dd,  $J_1=13,0$ ,  $J_2=9,3$ ); 1,21 (3H, t, J=7,0,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,03-1,12 (1H, m); 1,03 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 0,74-0,85 (1H, m); 0,62-0,72 (1H, m); 0,43-0,55 (2H, m, c-Pr); 0,07-0,16 (2H, m, c-Pr).

#### Síntesis de la Fórmula III (3,6,9-trioxaundecil carbonato de buprenorfina)

- 40 Un procedimiento similar al de la Fórmula I a partir de tri(etilenglicol) monoetil éter proporcionó la Fórmula III (3,6,9-trioxaundecil carbonato de buprenorfina) como un aceite.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6,87 (1H, d, J=8,1); 6,59 (1H, d, J=8,1); 5,91 (1H, s, H-5); 4,45 (1H, d, J=1,8); 4,29-4,40 (2H, m); 3,76 (2H, t, J=4,8); 3,64-3,69 (6H, m); 3,58-3,63 (2H, m); 3,53 (2H, q, J=7,0,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3,48 (s, 3H); 2,97-3,06 (2H, m); 2,83-2,93 (1H, m); 2,62 (1H, dd,  $J_1=11,9$ ,  $J_2=4,9$ ); 2,21-3,38 (4H, m); 2,12 (1H, t, J=10,0); 1,98 (1H, dt,  $J_1=12,7$ ,  $J_2=5,6$ ); 1,76-1,93 (1H, m); 1,71 (1H, dd,  $J_1=13,0$ ,  $J_2=2,4$ ); 1,35 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 1,31 (1H, dd,

$J_1=12,8$ ,  $J_2=9,3$ ); 1,21 (3H, t,  $J=7,0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,03-1,12 (1H, m); 1,03 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 0,74-0,85 (1H, m); 0,62-0,72 (1H, m); 0,43-0,55 (2H, m, c-Pr); 0,07-0,16 (2H, m, c-Pr).

Síntesis de la Fórmula IV ((3S)-3,4-dihidroxitil de buprenorfina)

5 Se preparó una solución de cloroformiato como se indica a continuación: A una solución agitada de (4S)-(+)-4-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (730,9 mg, 5,0 mmol) y trietilamina (521,1 mg, 0,718 ml, 5,15 mmol) en diclorometano seco (10 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón se añadió trifosgeno (494,6 mg, 1,667 mmol) y se continuó la agitación durante 1 h a 0 °C. La solución de cloroformiato se usó directamente en la siguiente etapa.

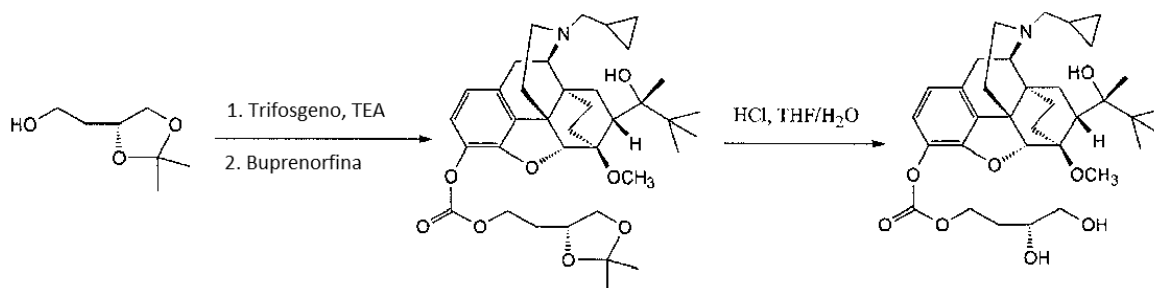
10 Se suspendió hidrocloreuro de buprenorfina (1,313 g, 2,605 mol) en diclorometano seco (20 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió trietilamina (685 mg, 0,944 ml, 6,773 mmol) y después de 5 min de agitación, la solución de cloroformiato (7,5 ml) se añadió durante un período de 2 min. Después de 5 min de agitación a 0 °C, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se inactivó mediante la adición de una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado a 0 °C y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con hexano - acetato de etilo (gradiente de 20:1,10:1,7: 1,4:1, 3:1) para dar 1,568 g (94,1 %) de acetónido de (3S)-3,4-dihidroxitil carbonato de buprenorfina como un aceite.

20 El acetónido de (3S)-3,4-dihidroxitil carbonato de buprenorfina (1,568 g) se disolvió en THF (55 ml) a 0 °C y se añadió HCl 1 N (13,75 ml) con agitación. Después de 40 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), se basificó con trietilamina (1,736 g, 2,39 ml, 17,15 mmol) y se extrajo con diclorometano (100 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml) con 0,2 ml de trietilamina. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con hexano - acetato de etilo (gradiente de 10:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 2:3, 1:2) para dar 1,273 g (86,6 %) de la Fórmula IV (3S)-3,4-dihidroxitil carbonato de buprenorfina como una espuma.

25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6,87 (1H, d,  $J=8,1$ ); 6,60 (1H, d,  $J=8,1$ ); 5,90 (1H, s, H-5); 4,40-4,49 (2H, m); 4,32-4,40 (1H, m); 3,84-3,93 (1H, m); 3,69 (1H, dd,  $J_1=11,1$ ,  $J_2=2,9$ ); 3,45-3,53 (1H, m); 3,49 (s, 3H); 2,98-3,06 (2H, m); 2,84-2,93 (1H, m); 2,63 (1H, dd,  $J_1=11,9$ ,  $J_2=4,9$ ); 2,53 (s a, 1H); 2,22-3,39 (4H, m); 2,13 (1H, t,  $J=9,9$ ); 1,98 (1H, dt,  $J_1=12,7$ ,  $J_2=5,6$ ); 1,75-1,94 (4H, m); 1,72 (1H, dd,  $J_1=13,0$ ,  $J_2=2,4$ ); 1,35 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 1,31 (1H, dd,  $J_1=13,2$ ,  $J_2=9,5$ ); 1,03-1,12 (1H, m); 1,03 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 0,74-0,85 (1H, m); 0,62-0,73 (1H, m); 0,43-0,55 (2H, m, c-Pr); 0,07-0,16 (2H, m, c-Pr)

Síntesis propuesta de la Fórmula V ((3R)-3,4-dihidroxitil carbonato de buprenorfina)

30 A continuación se muestra una ruta posible por la que se podría sintetizar la Fórmula V



El material de partida para la preparación de la configuración R de ALL00160a está disponible en Sigma-Aldrich como N° de catálogo 331.074 (4R)-4-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano.

#### Estudios de estabilidad en plasma

35 Se preparó una solución madre 1 mg/ml aproximada de cada profármaco en 100  $\mu\text{l}$  de etanol y 900  $\mu\text{l}$  de acetonitrilo. Se añadió 10  $\mu\text{l}$  de solución madre en 1 ml de plasma y se agitó en vórtex. Las muestras se mantuvieron en un tubo de microcentrífuga y se mantuvieron a 37 °C con un calentador de bloque y se obtuvieron muestras para analizar la bioconversión de fármaco original.

#### Estudios de permeación a través de la piel *in vitro*

40 Se seleccionaron concentraciones equimolares de profármacos de buprenorfina para una mayor penetración a través de la piel humana frente a la buprenorfina base (BUP). Los estudios se llevaron a cabo durante 24 horas con toma de muestras a intervalos de 3 horas. La cantidad acumulada de fármaco recogido en el compartimento receptor se representó gráficamente como una función del tiempo. El valor de flujo para un experimento dado se obtuvo de la pendiente de una parte en el estado estacionario de la cantidad acumulada de fármaco permeado frente al tiempo. El tiempo de retraso se obtuvo de la intersección con x de la parte de estado estacionario de la cantidad acumulada de fármaco permeado frente al tiempo.

5 Como se muestra en la Tabla 1, las Fórmulas I, III y IV tenían una mayor permeación en comparación con BUP. Asimismo, hubo mayor disposición en la piel, tiempos de retardo similares y mayor permeación (por lo menos un aumento de 2,75 veces en la permeación acumulativa) en comparación con BUP. La Fórmula IV tenía la constante de velocidad de hidrólisis en plasma más alta en comparación a la Fórmula I y II, lo que sugiere que una vez que el profármaco está en el torrente sanguíneo, se convertiría rápidamente en BUP. Después de la finalización del estudio de permeación, las Fórmulas I, II y III tenían todavía 100 % de profármaco en la solución donante (24 h), mientras que la Fórmula IV tenía 9 % de buprenorfina en la solución donante.

10 La Figura 1 representa el perfil de permeación acumulativa de buprenorfina base y la suma de buprenorfina de la Fórmula IV y la Fórmula IV intacta. El perfil representativo de la Fórmula IV estaba casi completamente libre de buprenorfina base y sólo el 5,7 % del fármaco observado en la solución receptora después de pasar a través de la piel era de Fórmula IV. [\*\*DISCUTIR]

**Tabla 1: Análisis de los datos de permeación a través de la piel e hidrólisis en plasma de Buprenorfina y profármacos de buprenorfina.**

Compuesto (n)	Flux (nmol / cm <sup>2</sup> /h)	Tiempo de retraso (h)	Permeación acumulativa (nmol)	Disposición en la piel (mmol/g)	Hidrólisis en plasma (k) (h <sup>-1</sup> )
BUP (12)	0,44 ± 0,14	9,2 ± 2,0	6,32 ± 2,16	0,62 ± 0,34	---
* Fórmula I (3)	1,24 ± 0,23	7,7 ± 1,7	17,5 ± 4,0	1,0 ± 0,4	-0,113
Fórmula II (4)	0,31 ± 0,26	7,4 ± 4,7	4,5 ± 1,9	4,5 ± 1,9	-1,12
* Fórmula III (4)	1,74 ± 0,45	8,7 ± 0,6	23,9 ± 6,7	13,89 ± 12,21	-0,37
* Fórmula IV (4)	3,85 ± 0,9	10,1 ± 0,7	54,8 ± 12,3	7,47 ± 4,95	-0,79

\* Indica un aumento de flujo mayor que 2.

## 15 Ejemplo 2

**1.0 Objetivo:** Desarrollar un parche disuasivo del abuso de buprenorfina para administrar niveles terapéuticos de buprenorfina por vía transdérmica utilizando un profármaco de buprenorfina a través de la piel humana *in vitro*.

### METODOLOGÍA

#### 2.0 Detalles de la piel

20 Proveedor: Red Cooperativa de Tejidos Humanos

Conservación: -20 °C

#### 3.0 Formulación de parches de profármaco de buprenorfina:

Formulación del Parche 1		Formulación del Parche 2	
% P/p	Excipiente	% P/p	Excipiente
5	Fórmula IV	7	Fórmula IV
10	Polivinilpirrolidona K29-32	10	Polivinilpirrolidona K29-32
5	Dipropilenglicol	5	Dipropilenglicol
5	Oleato de oleílo	5	Oleato de oleílo
75	10:1 Dow Corning® 4202: Durotak® 9301	73	10:1 Dow Corning® 4202: Durotak® 9301
750 µl/g	Acetato de etilo	450 µl/g	Acetato de etilo
350 µl/g	Alcohol isopropílico	200 µl/g	Alcohol isopropílico

25 El parche se preparó disolviendo en primer lugar la Fórmula IV y polivinilpirrolidona K29-32 en acetato de etilo y alcohol isopropílico. Se añadieron oleato de oleílo y dipropilenglicol y se mezclaron agitando con vórtex. Los polímeros Durotak® 900 A y Dow Corning® 4302 se pesaron directamente en el recipiente de mezcla. La solución se agitó en vórtex de nuevo y se sonicó para asegurar la uniformidad del contenido y para eliminar el aire de la matriz. Finalmente, la formulación se vació sobre revestimiento de liberación 3M™ Scotchpak™ 9744 y se curó a temperatura ambiente durante 15 minutos y a 70 °C durante 30 minutos. 3M™ Scotchpak™ 1.109 se utilizó como membrana de soporte.

30

#### 4.0 Estudios de permeación a través de la piel *in vitro*

Se usó piel humana con dermatoma cosechada de abdominoplastia y conservada a  $-20^{\circ}$  para los experimentos. Se usó un sistema de celda de difusión de flujo PermeGear (In-Line, Hellertown, PA) para los estudios de permeación a través de la piel.

- 5 Las celdas de difusión se mantuvieron a  $32^{\circ}\text{C}$  con un baño de agua circulante. Se dispuso epidermis de piel humana en la celda de difusión con el estrato córneo (capa superior de la piel) de cara al compartimento donador. El área de permeación de la piel era de  $0,95\text{ cm}^2$ . Los datos se recogieron de un donante de piel humana con cuatro celdas de difusión por tratamiento.

- 10 La solución receptora era etanol acuoso al 20 % y la tasa de flujo se ajustó a  $0,8\text{ ml/h}$ . Cada celda tenía el respectivo parche de  $0,95\text{ cm}^2$  aplicado a la piel.

- 15 Las muestras se recogieron en viales de centelleo en incrementos de 8 h durante 72 horas para los parches de 5 % e incrementos de 8 h durante las primeras 24 horas, después incrementos de 6 h durante las siguientes 24-48 h e incrementos de 8 h durante las restantes 48-72 h para los parches de 7 %. Todas las muestras se conservaron a  $4^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis. Una alícuota de 1 ml de las muestras de difusión en etanol acuoso al 20 % se colocó en viales de HPLC y se analizó.

- 20 Al final del experimento, el tejido de la piel se extrajo de la celda de difusión, se enjuagó con agua nanopura y se transfirió en seco con una toalla de papel. La piel fue removida dos veces utilizando cinta de libro (Scotch™, 3M, St. Paul, MN) para eliminar la formulación del fármaco adherida a la superficie del tejido. El área de la piel en contacto con el fármaco se extirpó, se cortó en trozos y se colocó en un vial de centelleo previamente pesado. Se añadieron 10 ml de acetonitrilo al vial y el fármaco se extrajo de la piel por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Las muestras se analizaron por HPLC.

#### 5.0 Método analítico

<b>Columna</b>	Columna de fase inversa Brownlee® C <sub>18</sub> Spheri 5 g, (4,6 x 220 mm) con una columna de respaldo de fase inversa Brownlee® C <sub>18</sub> 7 μm (3,2 x 150 mm)
<b>Fase móvil</b>	90:10 acetonitrilo:ácido trifluoroacético 0,1 % con acetonitrilo 5 %, pH = 3 con trietilamina
<b>Tasa de flujo</b>	1,5 ml/min
<b>Longitud de onda</b>	210 nm
<b>Volumen de inyección</b>	100 μl (muestras de difusión y patrones respectivos) 20 μl (muestras de piel, muestras de parches, y patrones respectivos)
<b>Tiempo de análisis</b>	5 minutos
<b>Tiempos de retención</b>	naltrexona = 3 min naloxona = 3 min Fórmula IV = 3,6 min buprenorfina = 4,2 min
<b>Naltrexona (piel)</b>	El LOD en los patrones de ACN es $0,173\text{ μg/ml}$ o $0,507\text{ nmoles/ml}$ Para una muestra de piel 20 mg (típica) y con un volumen de extracción igual a 2 ml, entonces: $2\text{ ml} \times 0,507\text{ nM/ml} = 1,14\text{ nM}$ o $1,14\text{ nM}/20\text{ mg de piel} = 0,057\text{ nM /mg de piel}$ como LOD
<b>Naloxona (piel)</b>	El LOD en los patrones de ACN es $0,107\text{ μg/ml}$ o $0,327\text{ nmoles/ml}$ Para una muestra de piel 20 mg (típica) y con un volumen de extracción igual a 2 ml, entonces: $2\text{ ml} \times 0,327\text{ nM/ml} = 0,654\text{ nM}$ o $0,654\text{ piel nM}/20\text{ mg de piel} = 0,033\text{ nM /mg de piel}$ como LOD
<b>Naltrexona (líquido receptor)</b>	$0,0346\text{ μg/ml}$
<b>Naloxona (líquido receptor)</b>	$0,0215\text{ μg/ml}$

#### 6.0 Análisis de los datos

- 25 La cantidad acumulada de fármaco recogido en el compartimento receptor se representó gráficamente como una función del tiempo. El valor de flujo para un experimento dado se obtuvo de la pendiente de una parte en el estado estacionario de la cantidad acumulada de fármaco permeado frente al tiempo. El tiempo de retraso se obtuvo de la



intersección con x de la parte de estado estacionario de la cantidad acumulada de fármaco permeado frente al tiempo. Estos valores representan los datos como equivalentes totales de buprenorfina administrada en forma de buprenorfina y/o profármaco.

## RESULTADOS

- 5 Transtec® y BuTrans® administran el fármaco buprenorfina a través de la piel a una velocidad de 1,4 y 0,8 µg/cm<sup>2</sup>/h, respectivamente. Como se muestra en la Tabla 2, la fórmula que contiene la Fórmula IV 7 % liberaba el fármaco a una velocidad de 1,5 µg/cm<sup>2</sup>/h con un tiempo de retardo muy corto, en comparación con los 1,4 µg/cm<sup>2</sup>/h que se liberaba con el parche Transtec®. La Figura 2 representa la permeación total de la buprenorfina base de la Fórmula IV a través de la piel humana desde la Fórmula IV del 5 % y del 7 %. El estudio se llevó a cabo durante un período de 3 días, donde los niveles de estado estacionario se alcanzaron en el primer día. Se observó una conversión rápida de la Fórmula IV en la buprenorfina original en el plasma humano ( $k = -0,79 \text{ h}^{-1}$ ); por lo tanto, se esperaría que en sujetos humanos, las concentraciones en el estado estacionario se alcanzasen en las primeras 24 horas. La velocidad de liberación de la Fórmula IV 5 % era similar a la del parche BuTrans® comercializado y la de la Fórmula IV 7 % era equivalente a la de Transtec®. Las fórmulas de profármaco de buprenorfina equivalentes a las de buprenorfina base (Fórmula IV) cumplían o excedían a los productos disponibles actualmente con menos concentración de la carga de fármaco en el sistema transdérmico.

**Tabla 2. Datos de permeación del parche de profármaco de buprenorfina de Fórmula IV 5 % (n = 4) y del parche de profármaco buprenorfina de Fórmula IV 7 % (n = 4)**

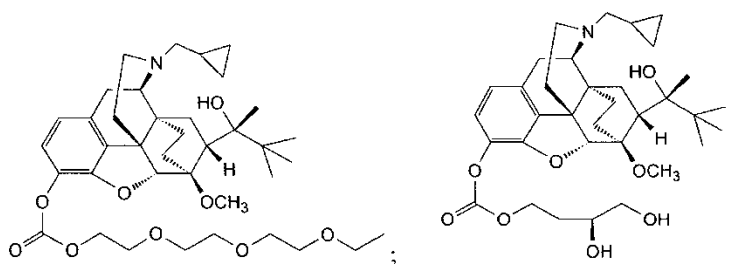
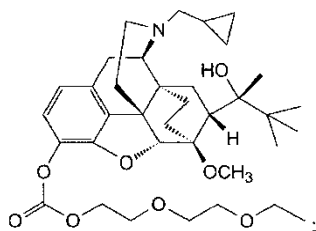
Compuesto	Cant. acumulativa en 72 h (nmol)	Flujo (µg/cm <sup>2</sup> /h)	Tiempo de retraso (h)
Fórmula IV 5 %	62,5 ± 17,5	0,9 ± 0,4	24,1 ± 11,2
Fórmula IV 7 %	155,1 ± 48,5	1,5 ± 0,2	11,2 ± 5,8

- 20 El uso de los términos “uno” y “una” y “el” y “la” y referencias similares en el contexto de esta divulgación (sobre todo en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se deben interpretar que abarcan tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Todos los métodos y etapas de procedimiento individuales descritas en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado o simultáneamente a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, tal como, preferido, de preferencia) proporcionado en el presente documento, se pretende meramente que ilustre adicionalmente el contenido de la divulgación y no supone ninguna limitación en el alcance de las reivindicaciones. Ningún lenguaje en la descripción debería interpretarse como una indicación de cualquier elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la presente descripción.
- 30 El uso de valores numéricos individuales se expresan como aproximaciones como como si los valores fueran precedidos por la palabra “alrededor de” o “aproximadamente”. Del mismo modo, los valores numéricos en los distintos rangos especificados en esta solicitud, salvo que se indique expresamente lo contrario, se expresan como aproximaciones como si los valores mínimo y máximo dentro de los rangos expresados estuvieran precedidos por la palabra “alrededor de” o “aproximadamente”. De esta manera, pueden utilizarse las variaciones por encima y por debajo de los intervalos establecidos para lograr sustancialmente los mismos resultados que los valores dentro de los intervalos. Tal y como se utiliza en el presente documento, los términos “alrededor de” y “aproximadamente” cuando se hace referencia a un valor numérico tendrán sus significados normales y ordinarios para una persona con experiencia ordinaria en la técnica con la que la materia divulgada esté más estrechamente relacionada o la técnica relevante para el intervalo o el elemento en cuestión. La cantidad de ampliación de los límites numéricos estrictos depende de muchos factores. Por ejemplo, algunos de los factores que pueden considerarse incluyen la criticidad del elemento y/o el efecto que una cantidad dada de variación tendrá sobre el rendimiento de la materia reivindicada, así como otras consideraciones conocidas por los expertos en la técnica. 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 de las palabras “alrededor de” o “aproximadamente” servirá para ampliar un valor numérico o intervalo en particular. Por lo tanto, en términos generales, palabras “alrededor de” o “aproximadamente” amplía el valor numérico. Además, la divulgación de intervalos está pensada como un intervalo continuo que incluye cada valor entre los valores mínimo y máximo, más la ampliación del intervalo ofrecido por el uso de palabras “alrededor de” o “aproximadamente”. Por lo tanto, la citación de intervalos de valores en el presente documento están meramente destinados a servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en el presente documento y cada valor separado se incorpora en la descripción como si fuera citado individualmente en esta.

- Se entiende que cualquier intervalo, relación e intervalos de partes que se pueden formar por, o derivan de, cualquiera de los datos desvelados en el presente documento representa otras realizaciones de la presente divulgación y se incluyen como parte de la divulgación como si estuvieran explícitamente expresados. Esto incluye los intervalos que se pueden formar que incluyen o no incluyen un límite superior y/ o inferior finito.

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



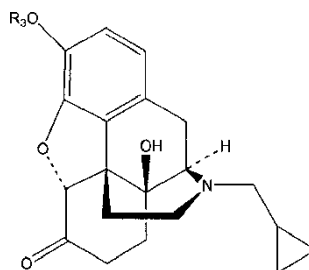
5 y las sales de los anteriores.

2. Una composición farmacéutica que comprende:

- (a) un profármaco de buprenorfina o una sal de la misma de la reivindicación 1, y
- (b) un excipiente farmacéutico.

10 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2 que comprende además un segundo compuesto seleccionado del grupo que consiste en: naltrexona, profármacos de naltrexona, naloxona y profármacos de naloxona.

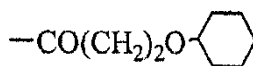
15 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, que comprende además un segundo compuesto seleccionado del grupo que consiste en: 3-O-pivalil naltrexona; 3-O-isovaleril naltrexona; 3-O-(2'-etilbutiril) naltrexona; 3-O-isobutiril naltrexona; 3-O-isopropiloxycarbonil naltrexona; 3-O-terc-butiloxycarbonil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



y sales del mismo:

en la que R<sub>3</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en: H, -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CON(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

20



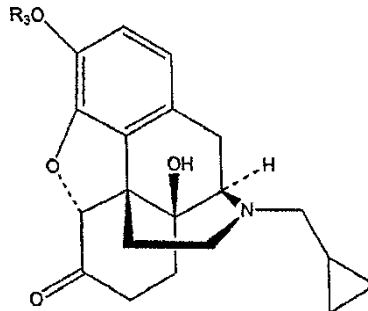
y -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

25 5. Un profármaco de buprenorfina o sal de la misma de la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de la reivindicación 2, 3 o 4 para su uso en el tratamiento de un trastorno médico seleccionado del grupo que consiste en: la dependencia de opioides, dependencia del alcohol, adicción a múltiples sustancias, dolor, adicción a la cocaína, trastornos de alimentación y depresión resistente al tratamiento.

6. Uso del profármaco de buprenorfina o sal de la misma de la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable para la fabricación de una composición farmacéutica, en el que la composición farmacéutica es para

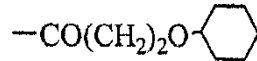
poner en contacto con la piel de un mamífero.

7. Uso del profármaco de buprenorfina o sal de la misma de la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable para la fabricación de una composición farmacéutica según la reivindicación 6 en el que la composición farmacéutica comprende además un profármaco de naltrexona que tiene la fórmula:



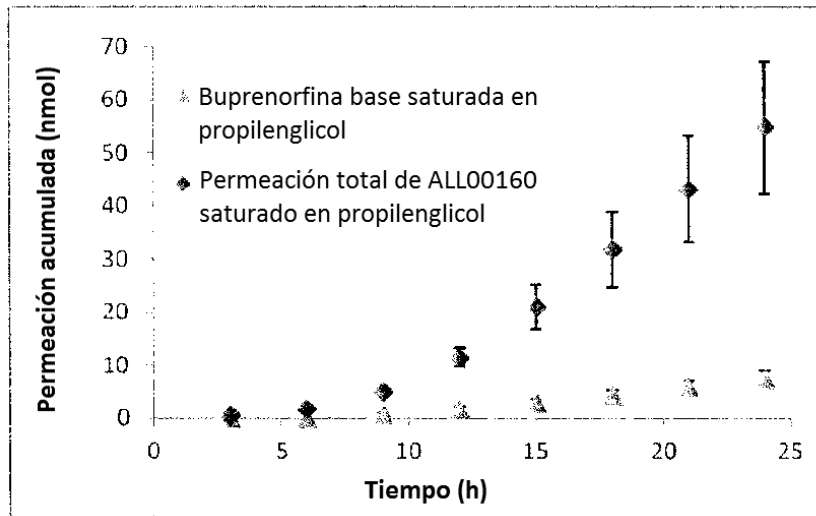
5

en la que  $R_3$  se selecciona entre el grupo que consiste en: H,  $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{COCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$ ,  $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$ ,

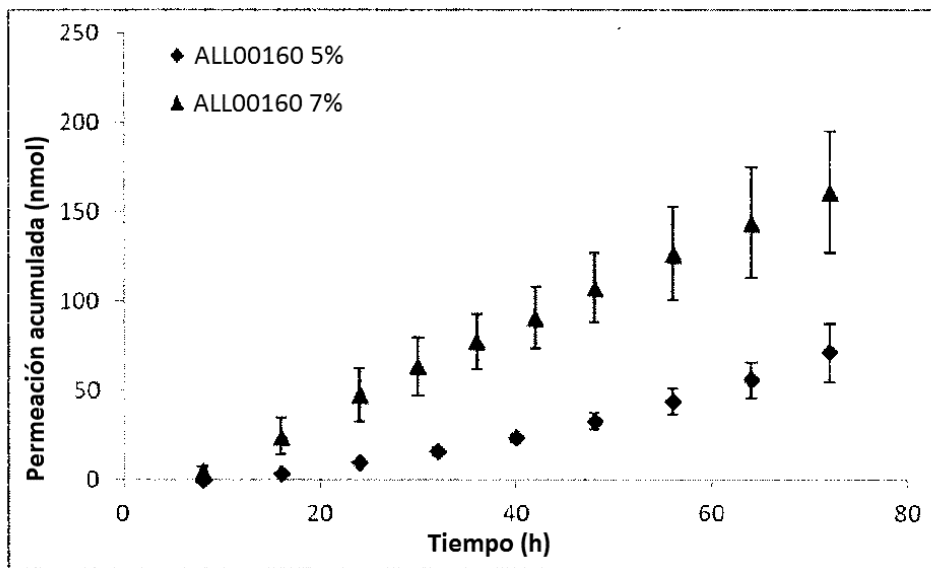


y  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ .

10 8. El uso del profármaco de buprenorfina o sal de la misma de la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable para la fabricación de una composición farmacéutica según la reivindicación 6 en el que la composición farmacéutica comprende además naloxona o un profármaco de naloxona.



**Figura 1.** Perfil de permeación acumulada de buprenorfina base y la suma de la buprenorfina de la Fórmula IV (ALL00160) y la Fórmula IV intacta (ALL00160).



**Figura 2.** Perfil de permeación representativo del parche de profármaco de buprenorfina de Fórmula IV (ALL00160) 5 % (n=4) y del parche de profármaco de buprenorfina de Fórmula IV (ALL00160) 7 % (n=4).