

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 703**

51 Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.06.2011** **PCT/GB2011/051058**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2011** **WO11154725**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2011** **E 11728038 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016** **EP 2579875**

54 Título: **Composiciones que comprenden buprenorfina**

30 Prioridad:

08.06.2010 GB 201009546

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
08.03.2017

73 Titular/es:

INDIVIOR UK LIMITED (100.0%)
103-105 Bath Road, Slough
Berkshire SL1 3UH, GB

72 Inventor/es:

NORTON, RICHARD, L. y
ZHOU, MINGXING

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 604 703 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden buprenorfina

5 Campo de la invención

Esta descripción se refiere a un sistema de liberación controlada y sostenida de buprenorfina para el tratamiento de afecciones que mejoran con compuestos de buprenorfina. El sistema de liberación controlada y sostenida incluye composiciones fluidas que contienen una suspensión de buprenorfina, un metabolito o un profármaco de esta.

10

Antecedentes de la invención

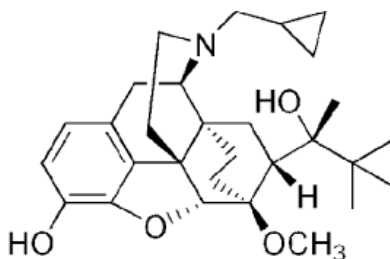
La buprenorfina (conocida además como (2S)-2-[-(-)-5R,6R,7R,14S)-9 α -ciclo-propilmetil-4,5-epoxi-6,14-etano-3-hidroxi-6-metoximorfinan-7-il]-3,3-di-metilbutan-2-ol y comercializada bajo los nombres comerciales SUBUTEX(TM) y SUBOXONE(TM) para el alivio de la adicción opioide.

15

La estructura química de la buprenorfina se muestra en la fórmula (1).

20

25



30

Fórmula (1)

La buprenorfina se usa más frecuentemente para tratar los síntomas de la adicción opioide y para el alivio prolongado del dolor. Actualmente, los productos para el tratamiento de la adicción opioide son el SUBUTEX(TM) y el SUBOXONE(TM) comercializados por RB Pharma Inc. Estos productos se formulan como tabletas con la intención de que liberen niveles terapéuticos de buprenorfina por periodos cortos de tiempo, de hasta varias horas, y típicamente se toman oral o sublingualmente. Sin embargo, el paciente necesita suplementarse esta dosis a intervalos regulares, y con frecuencia hay cuestiones de desviación en pacientes con un problema de dependencia opioide. Por tanto, hay una necesidad para un método prolongado, no desviable, de administración de buprenorfina el cual libere una dosis constante y efectiva del principio activo al paciente durante un periodo de hasta 30 días, y el cual no resulte en una acumulación no deseada de los residuos del principio activo en el metabolismo del paciente.

35

40

En la industria farmacéutica se emplean diversos métodos de liberación sostenida, por ejemplo, sistemas tales como barras sólidas biodegradables o reservorios no degradables. Estos, sin embargo, típicamente requieren implantación quirúrgica, y adicionalmente, para los sistemas de liberación no degradables, se requiere una segunda intervención quirúrgica para eliminar el reservorio vacío.

45

El documento WO2007/103185 A2 muestra formas de dosificación que comprenden suspensiones de buprenorfina que liberan el fármaco en un periodo de seis días.

50

Existe una necesidad permanente para desarrollar productos que proporcionen un incremento de la biodisponibilidad de la buprenorfina. En particular, hay una necesidad para desarrollar formulaciones de liberación sostenida de buprenorfina que no padezcan de baja biodisponibilidad, pobre cinética de liberación, toxicidad en el sitio de la inyección, inyecciones de volúmenes relativamente grandes, y duración de liberación inconvenientemente corta.

55

Breve descripción de la invención

La presente invención se dirige a un sistema de liberación controlada y sostenida de buprenorfina capaz de liberar buprenorfina, un metabolito o un profármaco de esta, por una duración de aproximadamente 7 días hasta aproximadamente 1 mes. El sistema de liberación controlada y sostenida de buprenorfina incluye una composición fluida para la liberación de buprenorfina, como se define en las reivindicaciones.

60

El sistema de liberación controlada y sostenida de buprenorfina proporciona un perfil de liberación de al menos 7 días y hasta 30 días que se caracteriza por una biodisponibilidad excepcionalmente alta, y un riesgo mínimo de daño tisular permanente y del típico riesgo de necrosis muscular.

65

Sorprendentemente, se encontró que tal sistema de liberación controlada y sostenida se logra mediante una composición que comprende una suspensión de buprenorfina en agua, en donde la buprenorfina está en forma de partículas.

- 5 En consecuencia, de conformidad con la primera modalidad de la presente invención, se proporciona una composición que comprende:
- una suspensión de buprenorfina en agua, 5 - 20 % en peso; y,
 - un polímero de polietilenglicol (PEG) y un surfactante no iónico que se selecciona del grupo que consiste en Tween 20, Tween 80, poloxámeros y fosfolípidos,
- 10 en donde:
- la buprenorfina se presenta como base libre (forma no protonada); la buprenorfina está en forma de partículas con un tamaño de partícula promedio de menos de 50 micrómetros; y,
 - la composición no comprende un polímero poliláctico o poliglicólico o mezclas de estos.
- 15 Preferentemente, el tamaño promedio de la partícula de la buprenorfina en la composición como se describe anteriormente es menor que 40 μm .
- Con especial preferencia, el tamaño promedio de la partícula de la buprenorfina en la composición como se describe anteriormente es menor que 20 μm , con mayor preferencia, menor que 10 μm .
- 20 La composición como se describe anteriormente comprende buprenorfina presente como forma de base libre (no protonada).
- En una modalidad adicional, el PEG tiene un peso molecular de entre 1000 a 10,000.
- 25 En una modalidad adicional, se proporciona una composición en la cual el surfactante es preferentemente uno o ambos de Tween 20 o Tween 80.
- En una modalidad adicional, se proporciona una composición de conformidad con cualquier reivindicación precedente que además comprende sales farmacéuticamente aceptables o azúcares para ajustar la tonicidad de la composición, y/o preservantes, que se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en metilparabeno, propilparabeno y benzilalcohol.
- 30 En una segunda modalidad de la presente invención, se proporciona el uso de la composición de conformidad con la primera modalidad en un método de tratamiento a un paciente para la dependencia opioide o el alivio del dolor que comprende administrar parenteralmente y extravascularmente dicha composición.
- 35 Preferentemente, el método de conformidad con la segunda modalidad proporciona el tratamiento para la dependencia opioide o el alivio del dolor durante un periodo de al menos 7 días.
- 40 Preferentemente, el método de conformidad con la segunda modalidad proporciona el tratamiento para la dependencia opioide o el alivio del dolor durante un periodo de no más de 30 días.
- En una preferencia particular, el método de tratar un paciente de conformidad con la segunda modalidad proporciona el tratamiento para la dependencia opioide o el alivio del dolor durante un periodo de al menos 7 días y no más de 28 días.
- 45 Con preferencia adicional, el método de tratamiento de conformidad con la segunda modalidad proporciona un tratamiento para la dependencia opioide o el alivio del dolor durante un periodo de al menos 10 días y no más de 17 días.
- 50 En una preferencia adicional de la segunda modalidad de la invención, se proporciona un método de tratar un paciente que comprende un régimen de dosificación de una dosis inicial más dosis de seguimiento a un intervalo de tiempo regular entre 7 y 30 días.
- 55 En una preferencia adicional de la segunda modalidad de la invención, se proporciona un método sustancialmente como se describió anteriormente el cual libera una dosis con eficacia terapéutica de buprenorfina, metabolito, o profármaco de esta, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 miligramos (mg) o aproximadamente 1 a 8 miligramos (mg) por día.
- 60 En una preferencia adicional de la segunda modalidad de la invención, se proporciona un método sustancialmente como se describió anteriormente en donde la dosificación logre un nivel con eficacia terapéutica de buprenorfina, metabolito, o profármaco de esta, dentro de aproximadamente un día después de la administración de la composición; y donde la dosis con efectividad terapéutica de buprenorfina, metabolito, o profármaco de esta se libere por al menos aproximadamente 7 días después de la administración de la composición, o por al menos aproximadamente 30 días
- 65 después de la administración de la composición.

En una tercera modalidad de la presente invención, se proporciona un método para formar una composición de conformidad con la primera modalidad de la invención que comprende las etapas de:

- (a) mezclar el agua con cualquier componente opcional adicional
- (b) añadir el agonista opioide junto con un medio de trituración
- (c) triturar la suspensión hasta que se logre el tamaño de la partícula deseado.

En un método preferido de conformidad con la tercera modalidad de la presente invención, el método adicional comprende el proceso de esterilización terminal de la composición, cuyo proceso comprende las etapas de:

- (a) llenar los frascos pequeños o ampulas farmacéuticamente aceptables con la composición y sellar adecuadamente los frascos o ampulas.
- (b) esterilizar los frascos pequeños o ampulas mediante autoclave o irradiación (rayos gamma o de electrones).

EJEMPLOS

A pesar de que los intervalos numéricos y parámetros que exponen el alcance más amplio de la invención son aproximaciones, los valores numéricos que se exponen en los ejemplos específicos se informan tan precisos como sea posible. Cualquier valor numérico, sin embargo, inherentemente contiene ciertos errores que resultan necesariamente de la desviación estándar encontrada en sus respectivas mediciones de ensayos.

Estudios en ratas

Procedimientos experimentales. Todos los estudios preclínicos se realizaron en ratas Sprague Dawley. Cinco ratas por cada sustancia de prueba y por cada punto de tiempo se inyectaron intramuscularmente o subcutáneamente bajo anestesia completa en la región torácica dorsal (DT) con aproximadamente 200 mg de la sustancia de prueba, descrita arriba.

Durante el curso del experimento, los animales se observaron para detectar toxicidad manifiesta y se registró cualquier anomalía existente en el sitio de la inyección, que incluye enrojecimiento, sangramiento, inflamación, salida, magulladuras y extrusión de la sustancia de prueba en el sitio de la inyección. Además, los pesos de la inyección se registraron en la administración y los pesos corporales se tomaron y registraron en la administración y en la terminación. En determinados puntos de tiempo, cinco ratas por sustancia de prueba se anestesiaron y se les extrajo sangre (aproximadamente 5 ml) mediante punción cardiaca. La sangre se colectó en tubos rotulados que contienen ácido etilendiaminotetraacético dipotasio. La sangre se centrifugó durante 10 min a 3000 rpm. La fracción del plasma se transfirió a un tubo plástico de cultivo de 5 ml rotulado y se almacenó a -86 °C. Las muestras de plasma de ratas se analizaron para la concentración de buprenorfina mediante un procedimiento descrito abajo. Después de la colecta de sangre, las ratas se sacrificaron en una cámara de dióxido de carbono. El sitio de la inyección se cortó y los residuos del fármaco y los tejidos circundantes se extrajeron cuidadosamente y se colocaron en un frasco de centelleo. Los frascos pequeños se almacenaron a -20 °C hasta el análisis. Los residuos del fármaco y los tejidos recuperados se analizaron para el contenido de buprenorfina mediante el método de análisis de implante descrito abajo.

Análisis de buprenorfina en muestras de plasma de ratas

Este procedimiento se basó en lo descrito por Li-Heng Pao y otros, en Journal of Chromatography B, 746(2000), 241-247.

La Cromatografía Líquida de Alta Resolución tiene las siguientes condiciones: Fase móvil: 80/20 acetonitrilo/ tampón acetato de sodio 5 mM (pH 3,75); velocidad de flujo: 1,2 ml/min; temperatura del tomador de muestra automático: temperatura ambiente; temperatura de columna: 25 °C; detección: fluorescencia (excitación a 215 nm y emisión a 355 nm); tiempo total de corrida: 14 min; volumen de inyección: 50 µL; columna: Phenomenex Luna Silica (2) 250 x 4,6mm, 5µm; columna de almacenamiento: acetonitrilo 100 %; tiempo de retención aproximado para la buprenorfina y el estándar interno: 7,9 min y 8,7 min.

Extracción del implante/Análisis del procedimiento

A los frascos que contienen el residuo del fármaco o tejido recuperado, se les adicionó exactamente 10 ml de la solución de disolución de la formulación [90/5/5 acetonitrilo/ácido acético glacial/agua]. A continuación, los frascos se agitaron a aproximadamente 200 rpm a temperatura ambiente en un agitador orbital durante al menos 2 horas. Los frascos se centrifugaron a 2500 rpm durante 10 minutos. Después de la centrifugación, los frascos se retiraron cuidadosamente de la centrifuga. Una porción del sobrenadante del frasco se transfirió a un frasco de HPLC y, en caso necesario, la disolución que se transfirió al frasco se diluyó adicionalmente mediante el uso de la solución de disolución hasta una concentración adecuada para análisis por HPLC.

La Cromatografía Líquida de Alta Resolución tiene las siguientes condiciones: Fase móvil A: ácido octanosulfónico sódico 0,065 % y ácido trifluoroacético en agua 0,1 %; Fase móvil B: 90/10 acetonitrilo/ácido octanosulfónico sódico 0,065 % y ácido trifluoroacético en agua 0,1 %; velocidad de flujo: 1.0 ml/min; temperatura del tomador de muestra automático: temperatura ambiente; temperatura de columna: 30 °C; detección: 285 nm (UV); tiempo total de corrida: 21

min; volumen de inyección: 20 µL; columna: Phenomenex Luna C18 250 x 4,6mm, 5µm; columna de almacenamiento: 70/30 acetonitrilo/agua; Cada muestra corre de acuerdo con el siguiente programa de gradiente:

Tiempo	Fase móvil A	Fase móvil B
0	100 %	0 %
2	100 %	0 %
16	20%	80%
18	0 %	100 %
20	100 %	0 %
21	100 %	0 %

tiempo de retención aproximado de la buprenorfina: 15,4 minutos.

La preparación de la solución estándar es como sigue: la solución madre estándar se hace mediante la disolución de aproximadamente 10 mg de buprenorfina en 10 ml de la solución de disolución de la formulación [90/5/5 acetonitrilo/ácido acético glacial/agua]/H₂O 1:1. Una serie de estándares en el intervalo de 40 ppm hasta 500 ppm se diluyeron con agua a partir de la solución madre estándar.

Estudios en perros

Procedimientos experimentales. Todos los estudios preclínicos en perros se realizaron en machos beagles con peso corporal en el intervalo de 8-12 kg. Seis perros por grupos se inyectaron subcutáneamente en la región torácica dorsal o intramuscularmente en las patas traseras a una dosis equivalente de buprenorfina de 60 mg por perro. Las dosis exactas de inyección se obtuvieron mediante el peso de la jeringuilla de inyección antes y después de cada inyección. Después de la inyección, a los perros se les extrajo sangre periódicamente a través de la vena yugular, en tubos con EDTA. Después, se obtuvo el plasma y se almacenó en un congelador a -80 °C hasta el análisis. Los perros se pesaron una vez al día en los puntos de tiempo de recolección de sangre. Los días de extracción de sangre se evaluaron los sitios de prueba para detectar cualquier anomalía que incluye enrojecimiento, sangramiento, inflamación, salida, magulladuras y extrusión de TA. Además, los perros se observaron después de la administración para detectar signos de toxicidad manifiesta durante todo el período de estudio.

Análisis de buprenorfina en muestras de plasma de los perros

Las muestras de plasma de los estudios en perros se analizaron para los niveles de buprenorfina y norbuprenorfina mediante el método LC-MS-MS a través del contrato de los servicios analíticos de un laboratorio. El método se desarrolló y validó por el laboratorio de servicio contratado. Se trata de un método patentado que empleó una etapa de extracción líquido en líquido seguido del análisis de LC-MS-MS.

1. Preparación de la suspensión acuosa de buprenorfina base libre

En un frasco volumétrico de 100 ml se pesaron exactamente 3,0 g de PEG3350, 0,2 g de Tween 80, y 0,9 g de cloruro de sodio. Se adicionó agua para disolver y completar los 100 ml. Una alícuota de 17,6 g de esta solución acuosa se transfirió a un frasco de cristal de 60 ml, después en ese frasco se pesó la buprenorfina base libre (2,4 g). El frasco se colocó adicionalmente en bolillas de trituración Burundum de aproximadamente 20 medias pulgadas de tamaño. El frasco se cerró con una tapa y se colocó entonces en un molino de frascos para rotar a 60 rpm a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, las ampulas de 1 ml se llenaron con la suspensión de buprenorfina. Las ampulas llenas se sellaron y se autoclavearon a 121 °C durante 15 minutos. El tamaño promedio de la partícula de buprenorfina base libre [d(0,5)] es de 8,3µ, y se midió mediante el analizador del tamaño de partículas Malvern Mastersizer 2000,

2. Inyección subcutánea de la suspensión acuosa de buprenorfina base libre micronizada, en ratas.

Formulación: Suspensión de buprenorfina base libre al 10 % en PEG3350 al 3 % y solución acuosa de Tween 80 al 0,2 %, micronizada, inyecciones subcutáneas de 0,2 ml de la formulación por rata (20 mg bup por rata) (tamaño de partícula 3,7 µ).

Resultados:

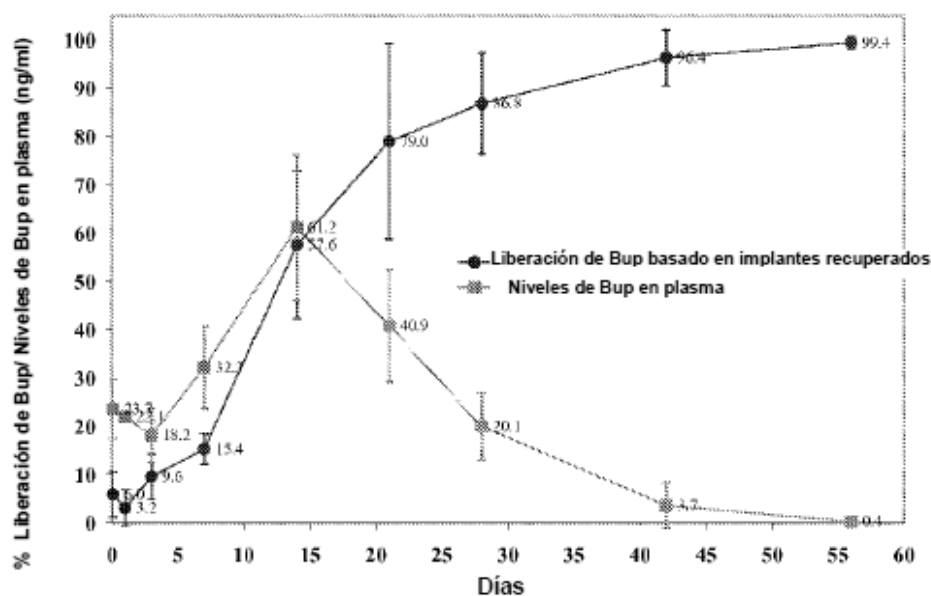
Tabla 1. Liberación de buprenorfina basada en análisis de implantes recuperados

Tiempo (días)	Liberación Bup %	DE
0,083333	6,0	4,7
1	3,2	3,7
3	9,6	4,7
7	15,4	3,1
14	57,6	15,2
21	79,0	20,2
28	86,8	10,6
42	96,4	5,8
56	99,4	1,3

Tabla 2. Niveles de buprenorfina en plasma

Tiempo (días)	Niveles Bup (ng/ml)	DE
0,083333	23,7	6,2
1	22,1	1,1
3	18,2	5,7
7	32,3	8,5
14	61,2	15,0
21	40,9	11,7
28	20,1	6,9
42	3,7	4,7
56	0,4	0,8

Figura 1. Liberación de buprenorfina y niveles de buprenorfina en plasma después de la inyección SC de la suspensión acuosa de la buprenorfina base libre, en ratas.



3. Inyección intramuscular de la suspensión acuosa de buprenorfina base libre micronizada, en ratas.

Formulación: Suspensión de buprenorfina base libre al 13,3 % en PEG3350 al 3 %, solución acuosa de Tween 80 al 0,2 %, y solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 %, micronizada, inyección intramuscular de 0,15 ml de la formulación por rata (20 mg bup por rata) (tamaño de partícula 10,5 µ).

Resultados:

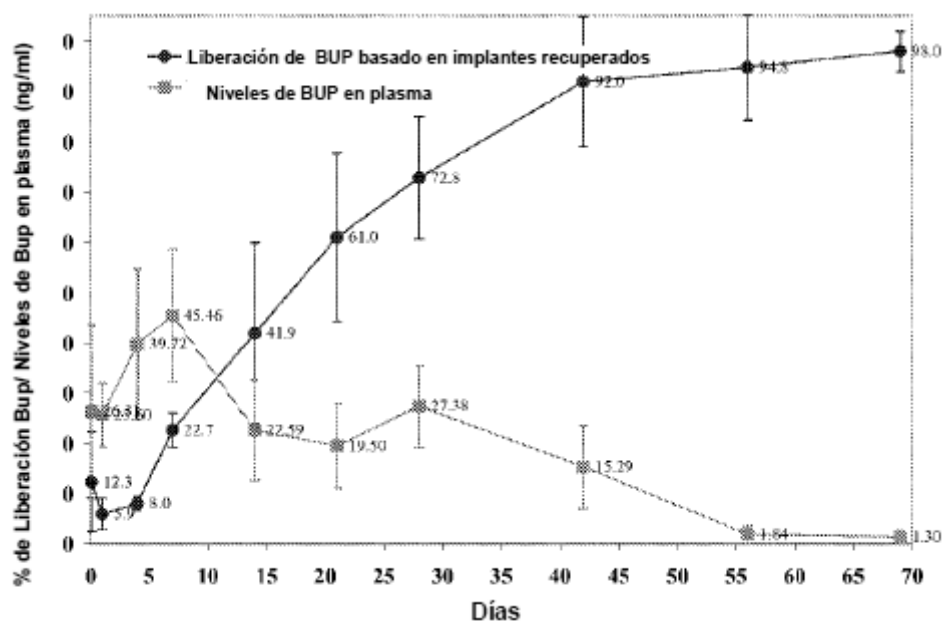
Tabla 3. Liberación de buprenorfina basada en análisis de implantes recuperados

Tiempo (días)	Liberación Bup %	DE
0.083333	12.3	9.9
1	5.9	3.1
4	8.0	1.3
7	22.7	3.4
14	41.9	18.0
21	61.0	16.7
28	72.8	12.2
42	92.0	13.0
56	94.8	10.5
69	98.0	4.0

Tabla 4. Niveles de buprenorfina en plasma

Tiempo (días)	Niveles Bup (ng/ml)	DE
0.083333	26.3	17.2
1	25.6	6.3
4	39.7	15.1
7	45.5	13.2
14	22.6	10.0
21	19.5	8.5
28	27.4	8.2
42	15.3	8.3
56	1.8	1.7
69	1.3	1.2

Figura 2. Liberación de buprenorfina y niveles de buprenorfina en plasma después de la inyección IM de la suspensión acuosa de la buprenorfina base libre, en ratas.



4. Inyección subcutánea de la suspensión acuosa de buprenorfina base libre micronizada/tamaño de partículas más grande así como de la suspensión de hidrocloreto de buprenorfina en ratas (Grupo I tamaño de partícula = 4,7 μ , Grupo II = 40,3 μ).

Formulación:

Grupo I: Suspensión de buprenorfina base libre al 10 % en Tween 80 al 0,2 %, y solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 %, micronizada, inyección subcutánea de 0,20 ml de la formulación por rata (20 mg bup por rata)

Grupo II: Suspensión de buprenorfina base libre al 10 % en Tween 80 al 0,2 %, y solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 %, inyección subcutánea de 0,20 ml de la formulación por rata (20 mg bup por rata)

Grupo III: Suspensión de hidrocloreto de buprenorfina al 10 % en Tween 80 al 0,2 %, y solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 %, micronizada, inyección subcutánea de 0,20 ml de la formulación por rata (20 mg bup por rata)

Resultados:

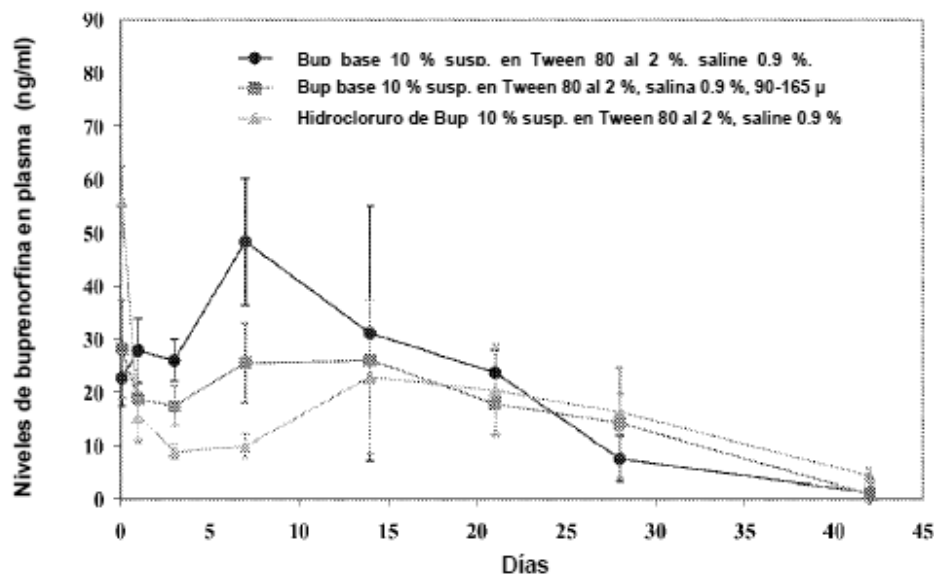
Tabla 5. Liberación de buprenorfina basada en análisis de implantes recuperados

Tiempo (días)	Grupo I	DE	Grupo II	DE	Grupo III	DE
0,083333	0,1	4,5	19,6	7,8	13,9	8,5
1	3,9	2,1	1,4	18,6	41,4	3,7
3	5,1	1,2	15,4	31,4	20,1	10,3
7	20,5	4,4	2,6	10,4	26,3	5,4
14	49,5	18,0	37,7	33,5	36,7	8,7
21	75,0	17,1	55,9	31,2	49,6	15,5
28	93,8	6,6	78,5	22,3	70,7	16,6
42	99,9	0,1	96,6	2,1	77,0	21,8

Tabla 6. Niveles de buprenorfina en plasma

Tiempo (días)	Grupo I	DE	Grupo II	DE	Grupo III	DE
0,083333	22,7	5,1	28,2	9,2	55,9	6,6
1	27,9	6,1	18,9	8,3	15,4	4,3
3	26,1	3,9	17,5	3,7	8,9	1,4
7	48,3	11,9	25,6	7,5	9,9	2,3
14	31,1	23,9	26,1	4,4	23,0	14,4
21	23,7	4,2	17,9	5,7	20,3	8,7
28	7,6	4,3	14,3	10,4	16,4	3,4
42	1,2	2,7	1,0	1,3	4,3	1,4

Niveles en plasma después de la inyección SC de la suspensión acuosa de buprenorfina, en Ratas (RBRS-R062-60-09)



5. Inyecciones subcutáneas e intramuscular de la suspensión acuosa de buprenorfina base libre micronizada, en perros

Formulación: Suspensión de buprenorfina base libre al 12 % en PEG3350 al 3 %, Tween 80 al 0,2 %, y solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 %, micronizada, inyecciones subcutáneas e intramusculares de 0,5 ml de la formulación por perro (60 mg bup por perro) (tamaño de partícula 8,3µ).

Resultados:

Tabla 7. Niveles de buprenorfina en plasma después de la inyección SC de la suspensión bup (Grupo III)

Día	BDT8	TWL5	SPT8	TAT8	WHV8	XPT8	Media	DE
-4	*	0,156	*	*	*	*		
1 hora	3,44	5,58	13,3	7,66	10,9	5,99	7,81	3,66
2 horas	5,45	8,06	19,6	16,1	16,1	8,4	12,29	5,70
4 horas	6,04	10,1	18,5	19,5	21	9,28	14,07	6,33

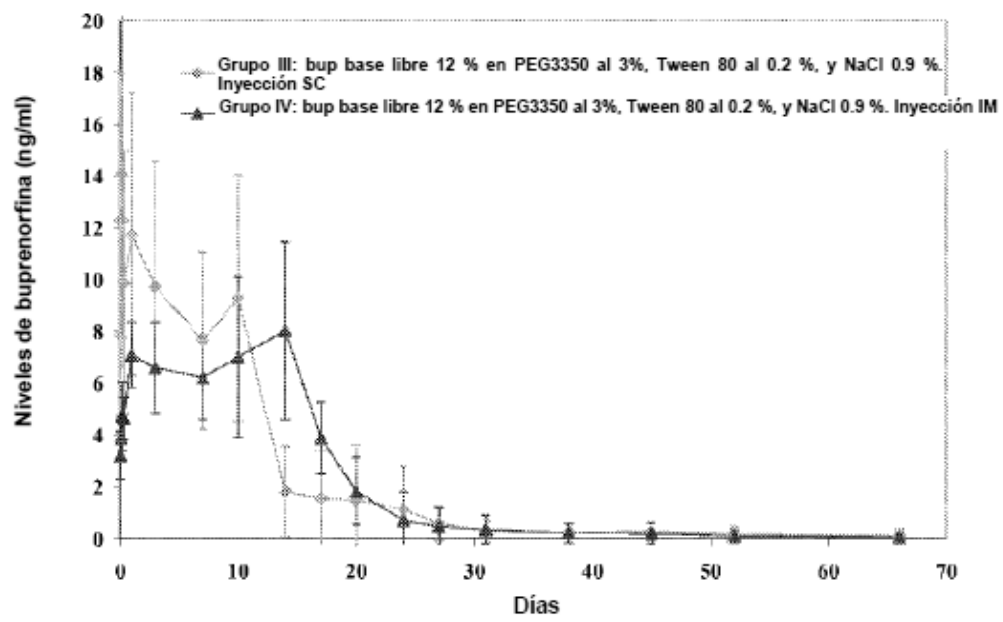
ES 2 604 703 T3

5	8 horas	3,51	11,9	10,6	12,6	16,5	4,25	9,89	5,06
	1	6,64	9,2	8,3	11,5	21,9	13,1	11,77	5,47
	3	2,84	5,8	10,9	16,1	13,4	9,4	9,74	4,87
	7	2,79	4,1	8,62	11	8,93	10,5	7,66	3,41
10	10	7,07	2,45	6,68	11,5	15,7	12,3	9,28	4,77
	14	5,08	1,43	1,82	0,723	0	1,78	1,81	1,75
	17	5,2	1,41	1,44	0,362	0,104	0,754	1,55	1,87
15	20	5,64	1,37	1,16	0,295	*	0,456	1,49	2,10
	24	4,4	1,33	0,75	0,272	*	*	1,13	1,68
	27	1,63	1,14	0,651	0,176	*	*	0,60	0,67
20	31	0,13	1,06	0,489	*	*	*	0,28	0,43
	38	*	0,968	0,322	*	*	*	0,22	0,39
	45	0,389	0,894	0,354				0,27	0,35
	52	*	0,767	0,232				0,17	0,31
25	66	*	0,618	*				0,10	0,25

Tabla 8. Niveles de buprenorfina en plasma después de la inyección IM de la suspensión bup (Grupo IV)

30	Día	FLV8	ITV8	TEV8	TQT8	WOT8	YHT8	Media	DE
	-4	0,267	*	*	*	2,42	*		
35	1 hora	2,72	4,1	1,99	4,37	2,84	3,17	3,20	0,89
	2 horas	3,73	5,38	3,18	4,15	2,99	3,87	3,88	0,85
	4 horas	4,23	6,36	2,91	5,62	3,7	5,57	4,73	1,32
40	8 horas	4,54	4,41	3,96	6,13	3,91	4,9	4,64	0,82
	1	7,14	8,7	5,61	8,22	5,71	7,18	7,09	1,26
	3	8,07	8,63	4,31	7,3	4,85	6,4	6,59	1,74
45	7	7,54	7,63	3,53	6,81	4,98	6,8	6,22	1,62
	10	5,93	4,75	4,67	12,7	8,42	5,58	7,01	3,10
	14	10,2	4,37	4,7	13,2	9,17	6,56	8,03	3,45
	17	4,11	3,74	4,14	1,34	4,81	5,26	3,90	1,37
50	20	1,53	2,81	3,51	0,227	2,4	0,506	1,83	1,31
	24	*	1,92	2,32	*	*	*	0,71	1,10
	27	*	1,26	1,52	*	*	*	0,46	0,72
55	31	*	1,2	0,882	*	*	*	0,35	0,55
	38	*	0,797	0,511	*	*	*	0,22	0,35
	45	*	1,03	0,159	*	*	*	0,20	0,41
60	52		0,598	*				0,10	0,24
	66		0,355	*				0,06	0,14
65	{* = BLQ<0,01}								

Niveles de buprenorfina en plasma, estudio en perros (RBRS-C060)



Reivindicaciones

1. Una composición que comprende:
 - una suspensión de buprenorfina en agua de 5 - 20 % en peso;
 - un polímero de polietilenglicol (PEG), y
 - un surfactante no iónico seleccionado del grupo que consiste en Tween 20, Tween 80, poloxámeros, y fosfolípidos, en donde:
 - la buprenorfina se presenta como la forma base libre (no protonada);
 - la buprenorfina está en forma de partículas con tamaño promedio de partículas menor que 50 μm ; y,
 - la composición no comprende un polímero poliláctico o poliglicólico o la mezcla de estos.
2. Una composición de conformidad con la reivindicación 1 en donde el tamaño promedio de la partícula de la buprenorfina es menor que 20 μm .
3. Una composición de conformidad con la reivindicación 2 en donde el tamaño de la partícula de buprenorfina es menor que 10 μm .
4. Una composición de conformidad con cualquier reivindicación precedente en donde el PEG tiene un MW de entre 1000 a 10,000,
5. Una composición de conformidad con cualquier reivindicación precedente en donde el surfactante no iónico es el Tween 20, Tween 80, o una combinación de estos.
6. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para usar en el tratamiento de un paciente que tiene dependencia opioide o para el alivio del dolor, que comprende administrar parenteralmente y extravascularmente dicha composición la cual proporciona un tratamiento para la dependencia opioide o el alivio del dolor durante un periodo de al menos 7 días.
7. La composición para el uso de conformidad con la reivindicación 6 en donde la composición proporciona un tratamiento para la dependencia opioide o el alivio del dolor durante un periodo de no más de 30 días.
8. La composición para el uso de conformidad con la reivindicación 6 en donde la composición proporciona un tratamiento para la dependencia opioide o el alivio del dolor durante un periodo de al menos 7 días y no más de 28 días.
9. La composición para el uso de conformidad con la reivindicación 8 en donde la composición proporciona un tratamiento para la dependencia opioide o el alivio del dolor durante un periodo de al menos 10 días y no más de 17 días.
10. La composición para el uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 que comprende un régimen de dosificación de una dosis inicial más las dosis de seguimiento a un intervalo de tiempo regular de entre 7 y 30 días.
11. La composición para el uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10 la cual libera una dosificación con eficacia terapéutica de buprenorfina o metabolito de esta, desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 miligramos (mg) o aproximadamente 1 a 8 miligramos (mg) por día.
12. La composición para el uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en donde la dosificación alcance un nivel de buprenorfina, o metabolito de esta, con eficacia terapéutica dentro de aproximadamente un día después de la administración de la composición; y donde la dosificación de buprenorfina o metabolito de esta, con eficacia terapéutica se libere por al menos aproximadamente 7 días después de la administración de la composición, o por al menos aproximadamente 30 días después de la administración de la composición.
13. Un método para formar una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende las etapas de:
 - (a) mezclar el agua con cualquier componente opcional adicional
 - (b) añadir el agonista opioide junto con un medio de trituración
 - (c) triturar la suspensión hasta que se logre el tamaño de la partícula deseado.