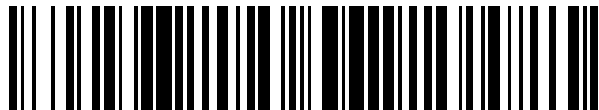


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 938**

51 Int. Cl.:

A61K 47/34 (2007.01)

A61K 47/22 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.06.2011 PCT/GB2011/051057**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2011 WO11154724**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2011 E 11728037 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2579874**

54 Título: **Composición que fluye inyectable que comprende buprenorfina**

30 Prioridad:

08.06.2010 GB 201009549

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

01.03.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NORTON, RICHARD L.;
WATKINS, ANDREW y
ZHOU, MINGXING**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones :

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

ES 2 656 938 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

Composición que fluye inyectable que comprende buprenorfina

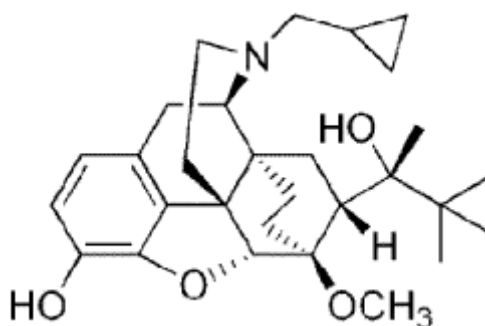
Campo de la invención

5 Esta divulgación se refiere a un sistema de suministro de liberación sostenida de buprenorfina para tratamiento de afecciones mejoradas por compuestos de buprenorfina. El sistema de suministro de liberación sostenida incluye una composición que fluye que contiene buprenorfina y un implante que contiene buprenorfina.

Antecedentes de la invención

10 La buprenorfina (también conocida como (2S)-2-[-(5R,6R,7R,14S)-9 α -ciclo-propil-metil-4,5-epoxi-6,14-etano-3-hidroxi-6-metoximorfinan-7-il]-3,3-di-metilbutan-2-ol) y comercializadas bajo los nombres comerciales SUBUTEX(TM) y SUBOXONE(TM) para alivio de adicción a opiodes.

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



Fórmula (1)

15 La buprenorfina a menudo se utiliza para tratar los síntomas que surgen de la adicción a opiodes y para a largo plazo el alivio del dolor. Actualmente, los productos comerciales son SUBUTEX(TM) y SUBOXONE(TM) comercializados por RB Pharma Inc. Estos productos están en una formulación de comprimido y están destinados a suministrar niveles terapéuticos de buprenorfina durante cortos períodos de tiempo de hasta varias horas y normalmente se toman por vía bucal o subpulmonar. Sin embargo, se requiere que el paciente complemente esta dosis a intervalos regulares, y a menudo existen problemas con la derivación en pacientes con un problema de dependencia de opiáceos. Por lo tanto, subsiste la necesidad de un procedimiento a largo plazo no derivable para administrar buprenorfina que suministre una dosis constante y efectiva de la sustancia activa al paciente durante un período de hasta 30 días, y que no resulte en una acumulación no deseada de residuos activos en el metabolismo del paciente. Se emplean diversos procedimientos de liberación sostenida en la industria farmacéutica, por ejemplo, sistemas tales como barras sólidas, biodegradables o depósitos no degradables. Sin embargo, estos requieren normalmente una implantación quirúrgica y, adicionalmente, para los sistemas de administración no degradables, se requiere un segundo procedimiento quirúrgico para extraer el depósito vacío.

Graves RA et al., (2007), AAPS PharmSciTech 8(3): E1-E4, divulgan una formulación en gel in situ de buprenorfina.

30 Subsiste la necesidad continua de desarrollar productos que proporcionen una mayor biodisponibilidad de buprenorfina. En particular, subsiste la necesidad de desarrollar formulaciones de liberación sostenida de buprenorfina que no sufran de baja biodisponibilidad, baja cinética de liberación, toxicidad en el sitio de inyección, inyecciones de volumen relativamente grande y una duración de liberación inconvenientemente corta.

Resumen de la invención

35 La presente invención se relaciona con un sistema de suministro de liberación sostenida de buprenorfina capaz de suministrar buprenorfina con una duración de aproximadamente 14 días a aproximadamente 3 meses. El sistema de suministro de liberación sostenida de buprenorfina incluye una composición que fluye y un implante sólido para la liberación sostenida de buprenorfina. El implante se produce a partir de la composición que fluye. El sistema de suministro de liberación sostenida de buprenorfina proporciona in situ perfiles de liberación de 1 mes y 3 meses caracterizados por una biodisponibilidad excepcionalmente alta y mínimo riesgo de daño de tejido permanente y normalmente sin riesgo de necrosis muscular. En una realización, se proporciona un sistema de suministro de liberación sostenida de buprenorfina. Este sistema de suministro incluye una composición que fluye y un implante de liberación sostenida, controlada. La composición que fluye de acuerdo con esta realización comprende un polímero termoplástico biodegradable, un líquido orgánico polar, biocompatible, y buprenorfina. La composición que fluye se puede transformar en el implante en contacto con agua, fluido corporal, u otro medio acuoso. En una realización, la composición que fluye

se inyecta en el cuerpo sobre el cual se transforma in situ en el implante sólido. De acuerdo con una primera realización de la presente invención, por lo tanto, se proporciona Una composición que fluye inyectable que comprende:

(a) 15% en peso a 70% en peso de un poliéster termoplástico biodegradable seleccionado de un poliláctido, un poliglicólido, un copolímero del mismo, un terpolímero del mismo, o una combinación de los mismos;

5 (b) 10% en peso a 70% en peso de un líquido orgánico aprótico polar biocompatible que se selecciona de N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, carbonato de propileno, caprolactama, triacetina, PEG, o cualquier combinación de los mismos; y

(c) 8% en peso a 30% en peso de buprenorfina;

10 en la que la composición se transforma in situ en un implante sólido en contacto con agua, fluido corporal, o otro medio acuoso.

También se proporcionó un procedimiento para formar la composición que fluye para uso como un implante de liberación controlada, que comprende la etapa de mezclado, en cualquier orden:

(a) el poliéster termoplástico biodegradable;

(b) el líquido aprótico polar biocompatible; y

15 (c) la buprenorfina;

en la que el mezclado se realiza durante un periodo suficiente de tiempo efectivo para formar la composición que fluye para uso como un implante de liberación controlada.

También se proporcionó un kit que comprende una única jeringa que comprende la composición que fluye.

20 También se proporcionó la composición que fluye para uso en el alivio del dolor o el tratamiento de dependencia opioide.

El polímero termoplástico de la composición que fluye y el implante por lo menos es sustancialmente insoluble en un medio acuoso o fluido corporal, o normalmente completamente insoluble en aquellos medios.

25 El poliéster termoplástico biodegradable es un poliláctido, un poliglicólido, un copolímero del mismo, un terpolímero del mismo, o una combinación de los mismos, que opcionalmente incorpora un tercer componente de mono-alcohol o poliol. Preferiblemente el poliéster es un poli(DL-láctido-co-glicólido) 50/50, 55/45, 60/40, 65/35, 70/30, 75/25, 80/20, 85/15, 90/10, o 95/5 que tiene un grupo terminal carboxi, o es un poli(DL-láctido-co-glicólido) 50/50, 55/45, 60/40, 65/35, 70/30, 75/25, 80/20, 85/15, 90/10, o 95/5 sin un grupo terminal carboxi. Más preferiblemente, el poliéster termoplástico biodegradable adecuado es aproximadamente poli(láctido-co-glicólido) 50/50 (en adelante PLG) que tiene un grupo terminal carboxi o es un PLG 75/25 o 85/15 con un grupo terminal carboxi o dicho PLG se formula con aproximadamente una o más unidades de mono-alcohol o poliol. Cuando se incorpora un mono-alcohol o poliol en el poliéster, el mono-alcohol o poliol constituye un tercer componente covalente de la cadena de polímero. Cuando se incorpora un mono-alcohol, el terminal carboxi terminus del poliéster se esterifica con el mono-alcohol. Cuando se incorpora un poliol, su cadena se extiende y opcionalmente se ramifica el poliéster. El poliol funciona como un punto de polimerización de poliéster con las cadenas de poliéster que se extienden desde múltiples unidades estructurales de hidroxilo del poliol, y se esterifican aquellas unidades estructurales de hidroxilo mediante un grupo carboxilo de la cadena de poliéster. Para una realización que emplea un diol, el poliéster es lineal con cadenas de poliéster que se extienden desde ambos grupos hidroxilo esterificados. Para una realización que emplea un triol o poliol mayor, el poliéster puede ser lineal o puede ser ramificado con cadenas de poliéster que se extienden desde los grupos hidroxilo esterificados. Los polioles adecuados incluyen, por ejemplo, dioles alifáticos y aromáticos, sacáridos tales como glucosa, lactosa, maltosa, sorbitol, trioles tales como glicerol, alcoholes grasos, y similares, tetraoles, pentaoles, hexoles y similares.

Preferiblemente, el polímero termoplástico biodegradable tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 5,000 Daltons (Da) s aproximadamente 40,000 Daltons, o más preferiblemente aproximadamente 10,000 Daltons a aproximadamente 20,000 Daltons.

45 Preferiblemente, el líquido orgánico comprende N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, carbonato de propileno, caprolactama, triacetina, o cualquier combinación de los mismos. Más preferiblemente, el líquido orgánico es N-metil-2-pirrolidona.

La buprenorfina está presente en 8% en peso a 30% en peso preferiblemente entre 8% en peso y 25% en peso; más preferiblemente entre 8% en peso y 22% en peso.

50 En una realización, la buprenorfina, en la composición que fluye puede estar en la forma neutra o de base libre. En una realización adicional, la buprenorfina, en la composición que fluye puede estar en la forma de una sal y el contraión se

puede derivar de un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, o el contraíón puede ser un ácido policarboxílico.

En una preferencia adicional, la relación en peso de la buprenorfina, con el polímero termoplástico biodegradable(s) está entre 0.001:1 y 1.5:1.

- 5 La composición que fluye se formula como un sistema de suministro inyectable. La composición que fluye preferiblemente tiene un volumen de aproximadamente 0.10 mL a aproximadamente 2.0 mL o preferiblemente aproximadamente 0.20 mL a aproximadamente 1.0 mL. La composición inyectable preferiblemente se formula para administración aproximadamente una vez por mes, aproximadamente una vez por tres meses, o aproximadamente una vez por cuatro meses, a aproximadamente una vez por seis meses. Preferiblemente, la composición que fluye es una composición líquida o en gel, adecuada para inyección en un paciente. La composición que fluye puede tener la propiedad de producción de necrosis de tejido mínima cuando se inyecta por vía subcutánea.

10 También se pueden incluir excipientes, modificadores de liberación, plastificantes, agentes formadores de poros, líquidos de gelificación, extendedores no activos y otros ingredientes dentro del sistema de suministro de liberación sostenida de buprenorfina. Luego de administración de la composición que fluye, algunos de estos ingredientes adicionales, tales como líquidos de gelificación y modificadores de liberación deben permanecer con el implante, mientras que otros, como los agentes formadores de poros, se deben dispersar por separado y/o difundir junto con el líquido orgánico.

15 En una realización, se proporciona un procedimiento para formar una composición que fluye para uso como un implante de liberación controlada. El procedimiento incluye mezclar, en cualquier orden, un polímero termoplástico biodegradable, un líquido aprótico polar biocompatible, y buprenorfina. El polímero termoplástico biodegradable puede ser por lo menos sustancialmente insoluble en medio acuoso o fluido corporal. Estos ingredientes, sus propiedades, y cantidades preferidas son como se divulgó anteriormente. El mezclado se realiza durante un periodo suficiente de tiempo efectivo para formar la composición que fluye para uso como un implante de liberación controlada. Preferiblemente, el polímero termoplástico biocompatible y el líquido orgánico aprótico polar biocompatible se mezclan juntos para formar una mezcla y la mezcla se combina con la buprenorfina, un metabolito, o un profármaco del mismo para formar la composición que fluye. Preferiblemente, la composición que fluye es una solución o dispersión, especialmente preferiblemente una solución, de la buprenorfina y polímero termoplástico biodegradable en el líquido orgánico. La composición que fluye preferiblemente incluye una cantidad efectiva de un polímero termoplástico biodegradable, una cantidad efectiva de un líquido orgánico aprótico polar biocompatible, y una cantidad efectiva de buprenorfina. Estos ingredientes, los ingredientes preferidos, sus propiedades y cantidades preferidas son como se divulgó anteriormente.

20 En una realización, se proporciona un implante biodegradable formado in situ, en un paciente, mediante las etapas que incluyen: inyectar una composición que fluye que incluye un polímero termoplástico biodegradable que es por lo menos sustancialmente insoluble en el fluido corporal, un líquido orgánico aprótico polar biocompatible; y buprenorfina en el cuerpo del paciente, y permitir que el líquido aprótico polar biocompatible se disipe para producir un implante biodegradable sólido o en gel. La composición que fluye incluye una cantidad efectiva del polímero termoplástico biodegradable, una cantidad efectiva del líquido aprótico polar biocompatible, y una cantidad efectiva de buprenorfina y el implante sólido libera una cantidad efectiva de buprenorfina, un metabolito, o un profármaco del mismo durante el tiempo que el implante sólido se biodegrada en el paciente y opcionalmente el paciente es un humano.

25 También se divulga un procedimiento para formar un implante biodegradable in situ, en un paciente vivo. El procedimiento incluye inyectar la composición que fluye que incluye un polímero termoplástico biodegradable que es por lo menos sustancialmente insoluble en fluido corporal, un líquido orgánico aprótico polar biocompatible, y buprenorfina dentro del cuerpo de un paciente y permitir que el líquido orgánico aprótico polar biocompatible se disipe para producir un implante biodegradable sólido. Preferiblemente, el implante biodegradable sólido libera una cantidad efectiva de buprenorfina mediante difusión, erosión, o una combinación de difusión y erosión cuando el implante sólido se biodegrada en el paciente.

30 También se divulga un procedimiento para tratar o prevenir enfermedades en mamíferos que se mejoran, curan o previenen mediante buprenorfina, un metabolito, o un profármaco del mismo. El procedimiento incluye administrar, a un paciente (preferiblemente un paciente humano) en necesidad de dicho tratamiento o prevención, una cantidad efectiva de una composición que fluye que incluye un polímero termoplástico biodegradable que es por lo menos sustancialmente insoluble en fluido corporal, un líquido orgánico aprótico polar biocompatible, y buprenorfina.

35 En una realización adicional, se proporciona un kit. En una forma preferida de esta realización, el kit incluye un primer recipiente y un segundo recipiente. El primer recipiente incluye una composición del polímero termoplástico biodegradable y el líquido orgánico aprótico polar biocompatible. El polímero termoplástico biodegradable puede ser por lo menos sustancialmente insoluble en medio acuoso o fluido corporal. El segundo recipiente incluye buprenorfina. Estos ingredientes, sus propiedades, y cantidades preferidas son como se divulgó anteriormente. Preferiblemente, el primer recipiente es una jeringa y el segundo recipiente es una jeringa. El kit preferiblemente puede incluir, por ejemplo, instrucciones. Preferiblemente, el primer recipiente se puede conectar al segundo recipiente. Más preferiblemente, el primer recipiente y el segundo recipiente cada uno se configuran para ser conectados directamente entre sí.

En una forma adicional de esta realización, el kit comprende una única jeringa que comprende una composición que comprende un polímero termoplástico biodegradable que por lo menos sustancialmente insoluble en un fluido corporal, un líquido aprótico polar biocompatible y buprenorfina.

5 También se divulga un implante sólido. El implante sólido se compone de por lo menos el polímero termoplástico biocompatible y buprenorfina y es sustancialmente insoluble en fluido corporal. El polímero termoplástico biodegradable puede por lo menos sustancialmente insoluble en medio acuoso o fluido corporal. Mientras que la buprenorfina, un metabolito o un profármaco de la misma tiene por lo menos cierta solubilidad en los fluidos corporales, su aislamiento dentro del implante sustancialmente insoluble permite su liberación lenta y sostenida en el cuerpo.

10 El implante sólido tiene una matriz sólida o una matriz microporosa sólida. La matriz puede ser un núcleo rodeado por una piel. El implante puede ser sólido y microporoso. Cuando es microporoso, el núcleo preferiblemente contiene poros de diámetros de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 micras (micrómetros). Cuando es microporoso, la piel preferiblemente contiene poros de diámetros más pequeños que aquellos de los poros del núcleo. Adicionalmente, los poros de la piel son preferiblemente de un tamaño tal que la piel es funcionalmente no porosa en comparación con el núcleo. El implante sólido puede incluir opcionalmente, por ejemplo, una o más sustancias orgánicas biocompatibles que pueden funcionar como un excipiente como se describió anteriormente, o que pueden funcionar como un plastificante, un modificador de perfil de liberación sostenida, emulsionante y/o vehículo de aislamiento para buprenorfina. El líquido orgánico biocompatible también puede servir como una sustancia orgánica del implante y/o puede proporcionar una función adicional tal como un plastificante, un modificador, un emulsionante o un vehículo de aislamiento. Puede haber dos o más líquidos orgánicos presentes en la composición que fluye de tal manera que el líquido orgánico primario actúa como un agente de mezclado, solubilización o dispersión, y el líquido o los líquidos orgánicos suplementarios proporcionan funciones adicionales dentro de la composición que fluye y el implante. Alternativamente, puede haber un líquido orgánico que por lo menos pueda actuar como un agente de mezclado, solubilización o dispersión para los otros componentes, y también pueda proporcionar funciones adicionales. Como segundo o adicionales componentes, los tipos adicionales de líquidos orgánicos biodegradables se combinan normalmente con la composición que fluye y pueden permanecer con el implante a medida que se coagula la composición que fluye administrada.

30 Cuando se utiliza como plastificante, la sustancia orgánica biocompatible proporciona al implante propiedades tales como flexibilidad, suavidad, moldeabilidad y variación de la liberación del fármaco. Cuando se utiliza como un modificador, la sustancia orgánica biocompatible también proporciona la propiedad de variación de liberación de buprenorfina al implante. Normalmente, el plastificante aumenta la velocidad de liberación de buprenorfina, mientras que el modificador disminuye la velocidad de liberación de buprenorfina. También, puede haber una superposición estructural entre estos dos tipos de sustancias orgánicas que funcionan como plastificantes y modificadores de velocidad.

35 Cuando se utiliza como un emulsionante, la sustancia orgánica biocompatible por lo menos en parte permite una mezcla uniforme de buprenorfina dentro de la composición que fluye y dentro del implante. Cuando se utiliza como vehículo de aislamiento, la sustancia orgánica biocompatible debe funcionar para encapsular, aislar o rodear de otra forma las moléculas o nanopartículas de la buprenorfina con el fin de evitar su absorción rápida, por lo menos en parte, y aislar la buprenorfina de la degradación mediante otros componentes de la composición que fluye y el implante.

40 La cantidad de sustancia orgánica biocompatible que permanece opcionalmente en el implante sólido o en gel es preferiblemente menor, tal como desde aproximadamente 0% en peso (o una cantidad casi insignificante) hasta aproximadamente 20% de la composición. Adicionalmente, la cantidad de sustancia orgánica biocompatible opcionalmente presente en el implante sólido o en gel disminuye preferiblemente con el tiempo.

45 El implante sólido también puede incluir, por ejemplo, un líquido orgánico biocompatible que es muy poco soluble o completamente soluble en todas las proporciones en el fluido corporal y disuelve por lo menos parcialmente por lo menos una porción del poliéster termoplástico, y opcionalmente la cantidad de líquido orgánico biocompatible es menor de aproximadamente 5% en peso del peso total del implante y, opcionalmente, la cantidad de líquido orgánico biocompatible disminuye con el tiempo.

50 El implante sólido también puede incluir, por ejemplo, un núcleo que contiene poros de diámetros de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 micras, y opcionalmente la piel contiene poros de diámetros más pequeños que aquellos de los poros del núcleo, y opcionalmente los poros de la piel tienen un tamaño de tal manera que la piel es funcionalmente no porosa en comparación con el núcleo.

En una realización, una composición que fluye tiene una absorción rápida limitado inicial seguido por un perfil de liberación sustancialmente lineal, luego un período de liberación gradualmente más lento. Preferiblemente, el perfil de liberación lineal dura 28 días.

55 También se divulga un procedimiento para tratamiento de un paciente que tiene una afección médica que incluye administrar al paciente una cantidad efectiva de buprenorfina en combinación con por lo menos un polímero termoplástico biodegradable sustancialmente insoluble en agua y un líquido orgánico aprótico, polar, biocompatible, en el que la afección médica comprende adicción a opiodes y dolor crónico. Este procedimiento de tratamiento puede

incluir, por ejemplo, terapia de combinación con otro compuesto farmacéutico conocido designado para tratamiento de la mala condición.

5 Preferiblemente la composición que fluye se formula para administración aproximadamente una vez por mes, o aproximadamente una vez por tres meses, o aproximadamente una vez por cuatro meses, o aproximadamente una vez por seis meses. También se divulga un procedimiento para tratar un paciente que tiene una afección médica que comprende administrar al paciente una composición que fluye para proporcionar un implante biodegradable que comprende buprenorfina y un polímero biodegradable, en el que el implante libera y suministra dosificación terapéuticamente efectiva desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 10 miligramos (mg) de buprenorfina por día, o preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 miligramos (mg) de buprenorfina por día. La dosificación terapéuticamente efectiva de buprenorfina se puede alcanzar dentro de aproximadamente cinco días después de administración del implante, o preferiblemente, dentro de aproximadamente un día después de administración del implante. La dosificación terapéuticamente efectiva de buprenorfina se puede suministrar durante por lo menos aproximadamente 15 días después de administración del implante, o preferiblemente durante por lo menos aproximadamente 28 días después de administración del implante, o preferiblemente durante por lo menos aproximadamente 45 días después de administración del implante, o preferiblemente durante por lo menos aproximadamente 60 días después de administración del implante.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra la liberación de 49 días de buprenorfina a partir de formulaciones seleccionadas de ATRIGEL(TM) de clorhidrato de buprenorfina inyectadas por vía subcutánea en ratas.

20 La Figura 2 ilustra la liberación de 35 días de buprenorfina a partir de formulaciones seleccionadas de ATRIGEL(TM) de base libre de buprenorfina inyectada en ratas.

La Figura 3 ilustra la liberación de 35 días de buprenorfina a partir de formulaciones de ATRIGEL (TM) seleccionadas de base libre de buprenorfina inyectada en ratas.

25 La figura 4 ilustra la concentración en plasma de 180 días de buprenorfina activa en perros inyectados con una formulación de Atrigel/(clorhidrato de buprenorfina).

La Figura 5 ilustra la liberación de 195 días de buprenorfina a partir de formulaciones seleccionadas de ATRIGEL(TM) en perros a los que se les inyectó una formulación de Atrigel/(base libre de buprenorfina).

Definiciones

30 Como se utiliza aquí, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen una referencia en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, una referencia a "una formulación" incluye una pluralidad de dichas formulaciones, de modo que una formulación del compuesto X incluye formulaciones del compuesto X.

35 Como se utiliza aquí, el término "sales aceptables" se refiere a derivados en los que el compuesto original se modifica al hacer sales ácidas o básicas de los mismos. Las sales aceptables adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidrox maleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetionico y similares. Específicamente, las sales aceptables pueden incluir, por ejemplo, aquellas sales que se producen naturalmente in vivo en un mamífero.

40 Como se utiliza aquí, el término "biocompatible" significa que el material, sustancia, compuesto, molécula, polímero o sistema al que se aplica no debe provocar toxicidad severa, reacción biológica adversa grave o letalidad en un animal al que se administra a dosis y tasas razonables.

Como se utiliza aquí, el término "biodegradable" significa que el material, sustancia, compuesto, molécula, polímero o sistema se divide, oxida, hidroliza o desdobra de otra forma mediante proceso hidrolítico, enzimático u otro proceso biológico del mamífero para el metabolismo a unidades químicas que pueden ser asimiladas o eliminadas por el cuerpo de los mamíferos.

50 Como se utiliza aquí, el término "bioerosionable" significa que el material, sustancia, compuesto, molécula, polímero o sistema se biodegrada o se elimina mecánicamente mediante un proceso biológico del mamífero, de tal manera que se expone una nueva superficie.

Como se utiliza aquí, el peso molecular promedio es el peso molecular promedio ponderado de un polímero determinado por cromatografía de permeación en gel (también conocida como GPC o cromatografía de exclusión por

tamaño o (SEC)) utilizando tetrahidrofurano (THF) como el solvente y utilizando una curva de calibración de peso molecular que utiliza estándares de poliestireno.

Como se utiliza aquí, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" pretende incluir una cantidad de buprenorfina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o cualquier combinación de aquellas útiles para tratar o prevenir el trastorno o enfermedad subyacente, o para tratar los síntomas asociados con el trastorno o enfermedad subyacente en un anfitrión. La sinergia, como se describe, por ejemplo, por Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. 22, 27-55 (1984), se produce cuando el efecto de la buprenorfina cuando se administra en combinación es mayor que el efecto aditivo de la buprenorfina cuando se administra sola como un agente único. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente en concentraciones subóptimas de buprenorfina. La sinergia puede ser en términos de una menor citotoxicidad, aumento de la actividad o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

Como se utiliza aquí, el término "que fluye" se refiere a la capacidad de la composición "que fluye" para ser transportada bajo presión al interior del cuerpo de un paciente. Por ejemplo, la composición que fluye puede tener una baja viscosidad como el agua, y se puede inyectar con el uso de una jeringa, debajo de la piel de un paciente. La composición que fluye puede tener alternativamente una alta viscosidad como en un gel y se puede colocar en un paciente a través de un dispositivo de transporte a alta presión tal como una jeringa de alta presión, cánula, aguja y similares. La capacidad de la composición para ser inyectada en un paciente debería depender normalmente de la viscosidad de la composición. Por lo tanto, la composición debe tener una viscosidad adecuada que varíe desde baja similar a agua hasta alta similar a un gel, de tal manera que la composición se pueda forzar a través del dispositivo de transporte (por ejemplo, jeringa) en el cuerpo de un paciente.

Como se utiliza aquí, el término "gel" se refiere a una sustancia que tiene propiedades gelatinosas, similares a gelatinosas o coloidales. Véase, por ejemplo, CONCISE CHEMICAL AND TECHNICAL DICTIONARY, 4ª edición, Chemical Publishing Co., Inc., p. 567, New York, NY (1986).

Como se utiliza aquí, el término "líquido" se refiere a una sustancia que experimenta deformación continua bajo un esfuerzo de corte. Véase, por ejemplo, CONCISE CHEMICAL AND TECHNICAL DICTIONARY, 4ª edición, Chemical Publishing Co., Inc., p. 707, New York, NY (1986).

Como se utiliza aquí, el término "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente, y preferiblemente a un mamífero, como, por ejemplo, un gato, perro, caballo, vaca, cerdo, ratón, rata o primate, que incluye un humano. Como se utiliza aquí, el término "polímero" se refiere a una molécula de una o más unidades de residuos monoméricos repetitivos unidos covalentemente entre sí por uno o más grupos funcionales químicos de repetición. El término incluye todas las formas poliméricas tales como lineal, ramificada, en estrella, aleatoria, en bloque, injerto y similares. Se incluyen los homopolímeros formados a partir de un único monómero, copolímero formado a partir de dos o más monómeros, terpolímeros formados a partir de tres o más polímeros y polímeros formados a partir de más de tres monómeros. Las formas diferentes de un polímero también pueden tener más de un grupo funcional covalentemente unido repetitivo. El término también se puede referir a poliésteres sustancialmente lineales, también denominados aquí "copolímeros de PLG", predominantemente formados por hidroxiacidos de lactato y glicolato monoméricos, o hidroxiacidos diméricos de láctido y glicólido, e incluyen, por ejemplo, composiciones referidas mencionadas en la técnica como poli(lactato-glicolato), poli(lactato(co)glicolato), poli(láctido-glicólido), poli(láctido(co)glicólido), PLG, PLGH y similares, con la comprensión de que se pueden incluir unidades estructurales adicionales, tales como grupos de núcleo/iniciador (por ejemplo, dioles, hidroxiacidos y similares), grupos de protección (por ejemplo, ésteres de grupos carboxilo terminales, y similares) y otros grupos colgantes o grupos de extensión de cadena unidos covalentemente o dentro de una estructura principal de poliéster, que incluye grupos que entrecruzan las cadenas moleculares de poliéster sustancialmente lineales, sin apartarse del significado asignado aquí. Los copolímeros de PLG, cuando se utiliza aquí el término, incluyen cadenas moleculares con grupos hidroxilo terminales, grupos carboxilo terminales (es decir, terminados en ácido, a veces denominados PLGH) y grupos éster terminales (es decir, protegidos).

Como se utiliza aquí, el término "poliéster" se refiere a polímeros que contienen repeticiones monoméricas, por lo menos en parte, del grupo de unión: $-OC(=O)-$ o $-C(=O)O-$.

Como se utiliza aquí, los términos "piel" y "núcleo" de una matriz de piel y núcleo significan que una sección transversal de la matriz debe presentar una delimitación discernible entre una superficie externa y la porción interna de la matriz. La superficie externa es la piel y la porción interna es el núcleo. Como se utiliza aquí, el término "termoplástico" tal como se aplica a un polímero significa que el polímero se fundirá repetidamente durante el calentamiento y se solidificará al enfriar. Significa que no se presenta un ligero grado de entrecruzamiento entre las moléculas de polímero. Debe contrastarse con el término "termoestable" que indica que el polímero se debe establecer o entrecruzar sustancialmente luego del calentamiento o luego de la aplicación de un proceso reactivo similar y no debe seguir experimentando ciclos de fundido-solidificación durante el calentamiento y enfriamiento.

Como se utiliza aquí, los términos "que trata", "tratar" o "tratamiento" incluyen (i) evitar que se produzca una afección patológica (por ejemplo, esquizofrenia) (por ejemplo, profilaxis); (ii) inhibir la afección patológica (por ejemplo, esquizofrenia) o detener su desarrollo; y (iii) aliviar la afección patológica (por ejemplo, aliviar los síntomas asociados con la esquizofrenia).

Descripción de la invención

La presente invención se dirige a un sistema de suministro de liberación sostenida de buprenorfina. El sistema de suministro de liberación sostenida incluye una composición que puede fluir en un implante sólido. El sistema de suministro proporciona una liberación sostenida in situ de buprenorfina. La composición que puede fluir logra la liberación sostenida a través de su uso para producir el implante. El implante tiene un volumen de implante bajo y proporciona un suministro de buprenorfina a largo plazo. La composición que puede fluir permite la formación subcutánea del implante in situ y no provoca necrosis o provoca poca necrosis a los tejidos. El implante in situ proporciona niveles de buprenorfina en plasma terapéuticos inmediatamente después de inyección y conserva los niveles de plasma en estado constante a partir de cuatro a seis semanas.

Otra de ventaja de una realización incluye un sistema de suministro y proceso de fabricación simple. Por ejemplo, la buprenorfina se carga en una jeringa, la jeringa se sella, y la jeringa con la sustancia de fármaco completa se esteriliza finalmente mediante irradiación gamma. El polímero biodegradable utilizado se disuelve en N-metil-2-pirrolidiona y se carga en una segunda jeringa. La jeringa se sella y el sistema de suministro se esteriliza finalmente mediante irradiación gamma. Al momento de inyección, las jeringuillas se acoplan a través de la conexión luer-lock y el producto se constituye por el ciclo de los componentes entre las dos jeringas. De esta forma, el fármaco se incorpora en el sistema de suministro y se pierde muy poco en el dispositivo.

La composición que puede fluir es una combinación de un polímero termoplástico insoluble en agua por lo menos sustancialmente, biodegradable, un líquido orgánico aprótico polar biocompatible y buprenorfina. El líquido orgánico aprótico polar tiene una solubilidad en el fluido corporal que varía de prácticamente insoluble hasta completamente soluble en todas las proporciones.

En una realización, se proporciona una composición que puede fluir adecuada para uso en proporcionar un implante de liberación sostenida controlado, un método para formar la composición que puede fluir, un método para utilizar la composición que puede fluir, el sólido de liberación sostenida biodegradable o implante de gel que se forma a partir de la composición que puede fluir, un método para formar el implante biodegradable in situ, un método para tratar la enfermedad a través del uso de implante biodegradable y un kit que incluye la composición que puede fluir. La composición que puede fluir se puede utilizar preferiblemente para proporcionar un implante formado in situ microporoso biodegradable o bioerosionable animales. La composición que puede fluir se compone de un polímero termoplástico biodegradable en combinación con un líquido orgánico aprótico polar biocompatible y buprenorfina, un metabolito, o un profármaco del mismo. El polímero termoplástico biodegradable es sustancialmente insoluble en medio acuoso y/o en fluido corporal, biocompatible, y biodegradable y/o bioerosionable dentro del cuerpo de un paciente. La composición que puede fluir se puede administrar como un líquido o gel dentro del tejido y forma un implante in situ. Alternativamente, el implante se puede formar ex vivo al combinar la composición que puede fluir con un medio acuoso. En esta realización, el implante preformado se puede administrar quirúrgicamente al paciente. En cualquier realización, el polímero termoplástico se coagula o solidifica para formar el implante de gel o sólido luego de disipación, dispersión o lixiviación del líquido orgánico de la composición que puede fluir cuando la composición que puede fluir entra en contacto con un fluido corporal, un medio acuoso, o agua. La coagulación o la solidificación enreda y atrapa los otros componentes de la composición que puede fluir tal como excipientes de buprenorfina, sustancias orgánicas y similares, de tal manera que se hacen dispersos dentro del gel o la matriz de implante solidificada. La composición que puede fluir es biocompatible y la matriz de polímero del implante no provoca irritación sustancial del tejido o necrosis en el sitio del implante. El implante suministra aunque puede fluir puede ser un líquido o un gel, adecuado para inyección en un paciente (por ejemplo, humano).

Una realización sorprendente mejora la biodisponibilidad de una formulación de liberación sostenida de buprenorfina, un metabolito o un profármaco del mismo. Adicionalmente, una realización proporciona: (a) inyecciones de volumen relativamente bajo; (b) tolerancia tisular local mejorada en el sitio de inyección; (c) una oportunidad para utilizar una inyección subcutánea a diferencia de una inyección intramuscular; y (d) inyecciones menos frecuentes en comparación con otros productos.

En comparación con formulaciones derivadas de otras tecnología de suministro de fármaco de liberación sostenida, el sistema de suministro de liberación sostenida de buprenorfina debe proporcionar: (a) cinéticas de liberación superior con mínima absorción rápida; (b) aumento de la duración de liberación del fármaco con inyecciones menos frecuentes; (c) biodisponibilidad mejorada destacada; (d) tolerancia tisular local mejorada debido a un pequeño volumen de inyección y (e) la capacidad de utilizar una inyección subcutánea a diferencia de una inyección intramuscular. Tomados juntos, estas características pueden constituir un sistema de suministro de liberación sostenida de buprenorfina altamente beneficioso.

Polímero termoplástico biodegradable

La composición que puede fluir se produce al combinar un polímero termoplástico biodegradable sólido, buprenorfina y un líquido orgánico aprótico polar biocompatible. La composición que puede fluir se puede administrar mediante una jeringa y una aguja a un paciente en necesidad del tratamiento.

Los polímeros termoplásticos son sustancialmente insolubles en medio acuoso y fluidos corporales, preferiblemente completamente insolubles en dichos medios y fluidos. También son capaces de disolverse o dispersarse en líquidos orgánicos seleccionados que tienen una solubilidad de agua que varía de completamente soluble en todas las proporciones a insoluble en agua. Los polímeros termoplásticos también son biocompatibles.

5 Cuando se utiliza en la composición que puede fluir, el polímero termoplástico en combinación con el líquido orgánico proporciona una viscosidad de la composición que puede fluir que varía de baja viscosidad, similar a aquella del agua, hasta una alta viscosidad, similar a aquella de una pasta, que depende del peso molecular y la concentración del polímero termoplástico. Normalmente, la composición polimérica incluye 15% en peso hasta 70% en peso de la composición que puede fluir o más preferiblemente está presente en aproximadamente 25% en peso hasta 10 aproximadamente 50% en peso de la composición que puede fluir.

La composición del polímero también puede incluir, por ejemplo, mezclas de polímero de los polímeros con otros polímeros biocompatibles, mientras que no interfieren indeseablemente con las características biodegradables de la composición. Las mezclas de polímero con dichos otros polímeros puede ofrecer incluso mayor flexibilidad en el diseño y precisión del perfil de liberación deseado para el suministro de fármaco dirigido o el índice preciso de 15 biodegradabilidad deseado para implantes.

Los polímeros termoplásticos biocompatibles preferidos o copolímeros son aquellos que tienen un menor grado de cristalización y son más hidrófobos. Los polímeros y copolímeros son más solubles en líquidos orgánicos biocompatibles que los polímeros altamente cristalinos tal como poliglicoluro, que tiene un alto grado de unión al hidrógeno. En general, el polímero termoplástico biodegradable, biocompatible, es sustancialmente soluble en el líquido orgánico de tal manera 20 que se pueden preparar soluciones, dispersiones, o mezclas de hasta aproximadamente 50-60 % en peso de sólidos. Preferiblemente, los polímeros son típicamente completamente solubles en el líquido orgánico de tal manera que se pueden preparar soluciones, dispersiones, o mezclas de hasta aproximadamente 85-98 % en peso de sólidos. Los polímeros también son por lo menos sustancialmente insolubles en el agua de tal manera que menos de aproximadamente 0.1 g de polímero por cada ml de agua se debe disolver o dispersar en agua. Preferiblemente, los 25 polímeros son completamente normalmente insolubles en agua de tal manera que aproximadamente 0.001 g de polímero por cada ml de agua se debe disolver o dispersar en agua. En este nivel preferido, la composición que puede fluir con agua completamente miscible en líquido orgánico debe casi de inmediatamente transformarse a implante sólido.

opcionalmente, el sistema de suministro también puede contener una combinación de un material no polimérico y una cantidad de polímero termoplástico. La combinación de material no polimérico y polímero termoplástico se puede ajustar y diseñar para proporcionar un sistema de suministro de liberación sostenida de buprenorfina más coherente. Los materiales no poliméricos útiles son aquellos que son biocompatibles, sustancialmente insolubles en agua y fluidos corporales y biodegradable y/o bioerosionable con el cuerpo de un animal. El material no polimérico es capaz de ser por lo menos parcialmente solubilizado en un líquido orgánico. En la composición que puede fluir que contiene algo de 30 líquido orgánico u otro aditivo, los materiales no poliméricos también son capaces de coagulación o solidificación para formar un sólido o implante de gel luego de disipación, dispersión o lixiviación del componente líquido orgánico de la composición que puede fluir luego de contacto con la composición que puede fluir con un fluido corporal. La matriz de todas las realizaciones del implante incluye un material no polimérico que puede tener una consistencia que varía de gelatinosa a impresionable y moldeable, hasta un sólido denso, duro.

40 Los materiales no poliméricos que se pueden utilizar en el sistema de suministro incluyen en general, por ejemplo, cualquiera de las características anteriores. Los materiales no poliméricos útiles adecuados incluyen, por ejemplo, esteroides tales como colesterol, estigmasterol, beta-sitosterol y estradiol; colesteroles tales como colesterilo estearato, mono, di y triglicéridos C₁₈-C₃₆ tal como monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, monodocosanoato de glicerilo, monomiristato de glicerilo, monodicenoato de glicerilo, dipalmitato de glicerilo, didocosanoato de glicerilo, dimiristato de glicerilo, tridocosanoato de glicerilo, trimiristato de glicerilo, tridecenoato de glicerilo, triestearato de glicerilo y mezclas de los mismos; ésteres de ácidos grasos de sacarosa tal como diestearato de 45 sacarosa y palmitato de sacarosa; ésteres de ácidos grasos de Sorbitan tales como monoestearato de sorbitán, monopalmitato sorbitan y triestearato de sorbitán; alcoholes grasos C₁₆-C₁₈ tal como alcohol cetílico, alcohol miristilo, alcohol estearílico y alcohol cetostearilo; ésteres de alcoholes grasos y ácidos grasos tal como palmitato de cetilo y palmitato de cetearilo; anhídridos de ácidos grasos tales como anhídrido esteárico; fosfolípidos que incluyen fosfatidilcolina (lecitina), fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y lisoderivados de los mismos; esfingosina y derivados de los mismos; espingomielinas tal como estearilo, palmitoilo ytricosanil esfingomielinas; ceramidas tal como estearilo y palmitoilo ceramidas; glicoesfingolípidos; lanolina y alcoholes de lanolina; y combinaciones y mezclas de los mismos. Materiales no poliméricos incluyen, por ejemplo, colesterol, monoestearato de glicerilo, triestearato de 50 glicerilo, ácido esteárico, anhídrido esteárico, monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo y monoglicéridos acetilados. Los materiales poliméricos y no poliméricos se pueden seleccionar y/o combinar para controlar el índice de biodegradación, bioerosión y/o bioabsorción dentro del sitio del implante. En general, la matriz del implante se debe descomponer durante un período de aproximadamente 1 aproximadamente 12 meses, preferiblemente durante un período de aproximadamente 1 mes hasta aproximadamente 4 meses.

60 Peso Molecular del polímero termoplástico

El peso molecular del polímero puede afectar el índice de liberación de la buprenorfina, desde el implante. Bajo estas condiciones, como el peso molecular del polímero aumenta, el índice de liberación de buprenorfina del sistema se reduce. Este fenómeno se puede utilizar ventajosamente en la formulación de sistemas para la liberación controlada de buprenorfina. Para liberación más rápida de polímeros de bajo peso molecular de buprenorfina se pueden seleccionar para proporcionar el índice de liberación deseado. Para la liberación de buprenorfina durante sobre un largo período de tiempo, se puede seleccionar un mayor peso molecular de polímero. De acuerdo con lo anterior, se puede producir un sistema de suministro de liberación sostenida de buprenorfina con un rango de peso molecular de polímero óptimo para la liberación de buprenorfina durante un lapso de tiempo seleccionado. El peso molecular de un polímero se puede variar mediante cualquiera de una variedad de procedimientos. La elección del procedimiento se determina normalmente mediante el tipo de composición de polímero. Por ejemplo, si se utiliza un poliéster termoplástico que es biodegradable mediante hidrólisis, se puede variar el peso molecular mediante hidrólisis controlada, tal como en una autoclave de vapor. Normalmente, el grado de polimerización se puede controlar, por ejemplo, al variar el número y tipo de grupos reactivos y los tiempos de reacción.

El control de la viscosidad inherente y/o peso molecular del polímero termoplástico es un factor implicado en la formación y desempeño del implante. En general, los polímeros termoplásticos con mayores pesos moleculares y mayor viscosidad inherente deben proporcionar un implante con un índice de degradación más lento y por lo tanto una mayor duración. Los cambios y las fluctuaciones del peso molecular del polímero termoplástico luego de la formación de compuesto del sistema de suministro deben resultar en la formación de un implante que muestra un índice de degradación y duración sustancialmente diferente del índice de degradación y duración deseado o predicho.

El uso de polímeros termoplásticos útiles puede tener pesos moleculares promedio que varían de aproximadamente 1 kiloDalton (kDa) hasta aproximadamente 100 kDa. Preferiblemente, el polímero termoplástico biodegradable tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 5.000 Daltons (Da) hasta aproximadamente 40.000 Daltons o más preferiblemente aproximadamente 10.000 Daltons hasta aproximadamente 20.000 Daltons.

El peso molecular también se puede indicar mediante la viscosidad inherente (abreviado como unidades "IV", que están en decilitros/gramo). En general, la viscosidad inherente del polímero termoplástico es una medida de su peso molecular y tiempo de degradación (por ejemplo, un polímero termoplástico con una alta viscosidad inherente tiene un mayor peso molecular y un mayor tiempo de degradación). Preferiblemente, el polímero termoplástico tiene un peso molecular, como se muestra por la viscosidad inherente, de aproximadamente 0.05 dl/g hasta aproximadamente 0.5 dl/g (según se mide en cloroformo), más preferiblemente de aproximadamente 0.10 dl/g hasta aproximadamente 0.30 dl/g.

30 Características del poliéster preferido

El polímero biodegradable termoplástico preferido de la composición que puede fluir es un poliéster. En general, el poliéster se puede componer de unidades de aproximadamente e uno o más residuos de ácido hidroxicarboxílico en el que la distribución de las unidades de diferenciación puede ser aleatoria, bloque, emparejas, o secuencial. Alternativamente, el poliéster se puede componer de unidades de aproximadamente uno o más dioles y aproximadamente uno o más ácidos dicarboxílicos. La distribución debe depender de los materiales de partida utilizados para sintetizar el poliéster y sobre el proceso pasa síntesis. Un ejemplo de un poliéster compuesto de unidades de pares diferentes distribuidos en forma secuencial o en bloque es un poli(lacturo-co-glicoluro). El poliéster termoplástico biodegradable es un polilacturo, un poliglicoluro, un copolímero de los mismo, un terpolímero de los mismo o una combinación de los mismos.

Los grupos terminales del poli(DL- lacturo-co-glicoluro) pueden ser hidroxilo, carboxilo o éster dependiendo del método de polimerización. La policondensación de ácido láctico y glicólico debe proporcionar un polímero con grupos carboxilo e hidroxilo terminales. La polimerización de abertura de anillo de los monómeros glicoluro lacturo cíclicos con agua, ácido láctico, o ácido glicólico debe proporcionar polímeros con estos mismos grupos terminales, sin embargo, la apertura del anillo con los monómeros cíclicos con un alcohol monofuncional tal como metanol, etanol, o 1-dodecanol debe proporcionar un polímero con aproximadamente un grupo hidroxilo y aproximadamente un grupo terminal éster. La polimerización de abertura de anillo de los monómeros cíclicos con un poliol tal como glucosa, 1, 6-hexanediol, o polietilenglicol debe proporcionar un polímero con grupos terminales hidroxilos. Dicha polimerización de dímeros de ácidos hidroxicarboxílicos y un poliol es una extensión de cadena del polímero. El poliol actúa como un punto de condensación central con la cadena del polímero que crece a partir de grupos hidroxilo incorporados como fracciones éster del polímero. El poliol puede ser un diol, triol, tetraol, pentaol o hexaol de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 30 carbonos de longitud. Ejemplos incluyen sacáridos, sacáridos reducidos tal sorbitol, dioles tal como hexano-1, 6-diol, trioles tal como glicerol o ácidos grasos reducidos, y polioles similares. En general, los poliésteres copolimerizados con alcoholes o polioles deben proporcionar implantes de mayor duración.

El tipo, peso molecular, y cantidad de poliéster termoplástico biodegradable preferido presente en la composición que puede fluir debe normalmente depender de las propiedades deseadas del implante de liberación sostenida controlado. Por ejemplo, el tipo, peso molecular y cantidad de poliéster termoplástico biodegradable que puede influenciar la duración de tiempo en la que se libera la buprenorfina del implante de liberación sostenida controlada. Específicamente, en una realización suministro de liberación sostenida en un mes de buprenorfina. En dicha realización, el poliéster termoplástico biodegradable puede ser un poli(DL-lacturo-co-glicoluro) 50/50, 55/45, 75/25, 85/15, 90/10 o 95/5 que tiene un grupo terminal carboxi, preferiblemente un poli(DL-lacturo-co-glicoluro) 50/50 que tiene un grupo terminal

carboxi; que puede estar presente en aproximadamente 20% en peso a 70% en peso de la composición; y puede tener un peso molecular promedio de aproximadamente 5.000 Daltons hasta aproximadamente 40.000 Daltons o preferiblemente aproximadamente 10.000 Daltons hasta aproximadamente 20.000 Daltons.

5 En una realización, la composición que puede fluir se puede formular para proporcionar un sistema de suministro de liberación sostenido de buprenorfina. En dicha realización, el poliéster termoplástico biodegradable puede ser poli(DL-lacturo-co-glicoluro) 50/50, 55/45, 75/25, con un grupo terminal carboxi; preferiblemente puede ser poli(DL-lacturo-co-glicoluro 50/50 con un grupo terminal carboxi; puede estar presente en aproximadamente 20% en peso hasta aproximadamente 50% en peso de la composición; y puede tener un peso molecular promedio de aproximadamente 5.000 Daltons hasta aproximadamente 40.000 Daltons o preferiblemente aproximadamente 10.000 Daltons hasta aproximadamente 20.000 Daltons

Disolvente orgánico aprótico polar

15 Los líquidos orgánicos adecuados para uso en la composición que puede fluir son biocompatibles y presentan un rango de solubilidades en medio acuoso, fluido corporal o agua. El rango incluye insolubilidad completa en todas las concentraciones, luego de contacto inicial, para completar la solubilidad en todas las concentraciones luego de contacto inicial entre el líquido orgánico y el medio acuoso, fluido corporal, o agua.

20 Aunque la solubilidad o insolubilidad del líquido orgánico en el agua se puede utilizar como una guía de solubilidad, su solubilidad en el agua o insolubilidad en fluidos corporales normalmente variara desde su solubilidad o insolubilidad en agua. Con relación al agua, los fluidos corporales contienen sales fisiológicas, lípidos, proteínas y similares, y debe tener una capacidad de solvatación de diferenciación para lípidos orgánicos. Este fenómeno es similar a la característica clásica "salado" exhibida por la solución salina con relación al agua. Los fluidos corporales exhiben variabilidad similar con relación al agua, pero en contraste con un factor "salado", los fluidos corporales normalmente tienen una mayor capacidad de solvatación para la mayor parte de líquidos orgánicos que con el agua. Esta mayor capacidad se debe en parte al mayor carácter lipófilo de los fluidos corporales con relación al agua y también en parte al carácter dinámico del fluido corporal. En un organismo viviente, el fluido corporal no es estático sino por el contrario se mueve a través del organismo. Adicionalmente, el fluido corporal se purga o limpia por los tejidos del organismo de tal manera que los contenidos del fluido corporal se retiran. Como resultado, el fluido corporal en el tejido vivo se debe retirar, solvatar, o disipar líquidos orgánicos que finalmente son insolubles en agua.

30 De conformidad con la comprensión anterior de las diferencias de solubilidad entre agua, medio acuoso y fluido corporal, el líquido orgánico puede ser completamente insoluble hasta completamente soluble en agua cuando se combinan los dos inicialmente. Preferiblemente el líquido orgánico es por lo menos ligeramente soluble, más preferiblemente moderadamente soluble, especialmente más preferiblemente altamente soluble, y más preferentemente soluble en todas las concentraciones en agua. Las solubilidades correspondientes de los líquidos orgánicos en medio acuoso de fluido corporal deben tender a seguir las tendencias indicadas por las solubilidades en agua. En fluidos corporales, las solubilidades de los líquidos orgánicos deben tender a ser mayores que aquellas en agua. Cuando un líquido orgánico que es insoluble a ligeramente soluble en fluidos corporales se utiliza en cualquiera de las realizaciones del sistema de suministro de liberación sostenida, debe permitir que permee agua dentro del sistema de suministro implantando durante un periodo de tiempo que varía de segundos hasta semanas o meses. Este proceso puede reducir o aumentar el índice de suministro de buprenorfina, un metabolito o un profármaco del mismo en el caso de la composición que puede fluir, debe afectar el índice de coagulación o solidificación. Cuando un líquido orgánico que es moderadamente soluble a muy soluble en fluidos corporales se utiliza en cualquiera de las realizaciones del sistema de suministro, se debe difundir en el fluido corporal durante un período de minutos a días. El índice de difusión puede reducir o aumentar el índice de suministro de buprenorfina. Cuando se utilizan líquidos orgánicos altamente solubles, se deben difundir desde el sistema de suministro durante un período de segundos a horas. Bajo algunas circunstancias, la rápida difusión es responsable, por lo menos en parte, del denominado efecto de absorción rápida. El efecto de absorción rápida es una liberación rápida pero de corta vida de la buprenorfina con luego de implante del sistema de suministro seguido por liberación lenta, de larga vida, de buprenorfina.

45 Los disolventes más preferidos son N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, dimetil sulfóxido, triacetina y propilencarbonato debido a su capacidad de solvatación y su compatibilidad. El tipo y cantidad de líquido orgánico biocompatible presente en la composición que puede fluir normalmente dependerá de las propiedades deseadas del implante de liberación controlado como se describe en detalle adelante. La composición que puede fluir incluye 10% en peso a 70% en peso o más preferiblemente aproximadamente 30% a 70% en peso de un líquido orgánico. La solubilidad de los polímeros termoplásticos biodegradables en los diversos líquidos orgánicos debe diferir dependiendo de su cristalinidad, su hidrofiliidad, unión a hidrógeno, y peso molecular. Los polímeros de menor peso molecular normalmente se disuelven más fácilmente en los líquidos orgánicos que en los polímeros de alto peso molecular. Como resultado, la concentración de un polímero termoplástico disuelto en diversos líquidos orgánicos debe diferir dependiendo del tipo de polímero y su peso molecular. Mas aun, los polímeros termoplásticos de mayor peso molecular deben tender a proporcionar mayores viscosidades de solución que los materiales de bajo peso molecular.

60 Cuando el líquido orgánico forma parte de la composición que puede fluir, funciona para permitir la ubicación fácil, no quirúrgica del sistema de suministro de liberación sostenido en el tejido vivo. También facilita la transformación de la composición que puede fluir a un implante formado in situ. Aunque significa una limitación de la invención, se considera

5 que la transformación de la composición que puede fluir es el resultado de la disipación del líquido orgánico de la composición que puede fluir dentro del fluido corporal circundante y el tejido y la infusión del fluido corporal del tejido circundante dentro de la composición que puede fluir. Se considera que durante esta transformación, el polímero termoplástico y el líquido orgánico dentro de la partición de la composición que puede fluir en regiones ricas y pobres en polímeros.

10 La capacidad de formas placas del implante se puede mantener sosteniblemente durante su vida sin los aditivos tal como los líquidos orgánicos se mantienen en el implante. Dichos aditivos también pueden actuar como un plastificante para el polímero termoplástico y por lo menos pueden permanecer en parte en el implante. Uno de dichos aditivos que tienen estas propiedades es un líquido orgánico de baja solubilidad en agua a alta insolubilidad en agua. Dicho líquido orgánico proporciona estas propiedades de plastificación y flexibilidad que pueden estar incluidas en el sistema de suministro como un único líquido orgánico o se puede incluir en adición a un líquido orgánico que es moderadamente a altamente soluble en agua. Los líquidos orgánicos de menor solubilidad en agua o insolubilidad en agua, tal como aquellos que forman soluciones acuosas de no más de aproximadamente 5% en peso de agua, pueden funcionar como un componente plastificante, apilable y adicionalmente puede actuar como un componente solvatación para la realización de composición que puede fluir. Dichos líquidos orgánicos pueden actuar como plastificantes para el polímero termoplástico. Cuando el líquido orgánico tiene estas propiedades, es un elemento de un subgrupo de líquidos orgánicos denominado "plastificante". El plastificante influencia la capacidad y moldeabilidad de la composición del implante de tal manera que se hace más cómodo para el paciente cuando se implanta. Mas aun, el plastificante tiene un efecto sobre el índice de liberación sostenida de buprenorfina de tal manera que el índice se puede aumentar o reducir de acuerdo con el carácter del plastificante incorporado en la composición del implante. En general, el líquido orgánico que actúa como un plastificante se considera que facilita el movimiento molecular dentro de la matriz termoplástica de gel o sólido. Las capacidades plastificantes permiten a las moléculas del polímero de la matriz moverse con relación uno al otro de tal manera que se proporciona fácil moldeabilidad y flexibilidad. La capacidad plastificante también permite fácil movimiento de buprenorfina de tal manera que en algunas situaciones, el índice de liberación sostenida se afecta positivamente o negativamente.

Líquidos orgánicos de alta solubilidad en agua

30 Se puede utilizar en general un líquido orgánico moderadamente o altamente soluble en agua en la composición que puede fluir, especialmente cuando la flexibilidad o no debe ser un problema después de la formación del implante. El uso del líquido orgánico altamente soluble en agua debe proporcionar un implante que tiene una característica física de un implante hecho a través de la inserción directa de la composición que puede fluir.

El uso de un líquido orgánico moderadamente a altamente soluble en agua en la composición que puede fluir debe facilitar la combinación íntima y la mezcla de otros componentes allí. Debe promover la homogeneidad del gel o el sólido y la flexibilidad de un implante formado ex vivo de tal manera que dicho implante se pueda insertar fácilmente en incisiones adecuadas o ubicaciones de trocar en tejidos.

35 Los líquidos orgánicos altamente solubles en agua, útiles, incluyen, por ejemplo, compuestos heterocíclicos sustituidos tal como N-metil-2-pirrolidona (NMP) y 2-pirrolidona; ácidos (C2-C10) alcanoico tal como ácido acético y ácido láctico, ésteres de ácidos hidroxilo tal como metilactato, etilactato, alquilcitratos y similares; Monoésteres de ácidos policarboxílicos tal como ácido monometil succinato, ácido monometil cítrico y similares; éteres de alcoholes tales como glicofurol, glicerol formal, isopropilideno glicol, y 2,2-dimetil-1,3-dioxolona-4-metanol; Solcetales; dialquilaminas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida; dimetilsulfóxido (DMSO) y dimetilsulfona; lactonas tal como epsilon, caprolactona, y butirilactona; Alquilamidas cíclicas tal como caprolactama; y mezclas y combinaciones de las mismas. Líquidos orgánicos preferidos, incluyen, por ejemplo, N-metil-2-pirrolidona 2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, etil lactato, glicofurol, glicerol formal y isopropilideno glicol.

Líquidos/disolventes orgánicos de baja solubilidad en agua

45 Como se describió anteriormente, un líquido orgánico de baja o ninguna solubilidad en agua (denominado en lo sucesivo bajo/sin líquido) también se puede utilizar en el sistema de suministro de liberación sostenida. Preferiblemente, se utiliza un bajo/ningún líquido cuando se desea tener un implante que permanezca flexible, para que sea extrudible tiene una liberación extendida y similares. Por ejemplo, el índice de liberación del principio biológicamente activo se puede afectar bajo algunas circunstancias a través del uso de bajo/ningún líquido. Normalmente dichas circunstancias implican la retención del líquido orgánico dentro del producto del implante y su función como un plastificante o modificador de frecuencia. Los líquidos orgánicos no solubles o poco solubles adecuados incluyen, por ejemplo, ésteres de ácido carbónico y alcoholes aril tal como bencil benzoato; Alcoholes (C4-C10) alquilo; alcanosatos (C1-C6) alquilo (C2-C6); ésteres de ácido carbónico y alcoholes alquilo tal como propileno carbonato, etileno carbonato y dimetil carbonato, ésteres de alquilo de ácidos de mono, di, y, tricarbónicos, tal como 2-etoxietil acetato, etil acetato, metil acetato, etil butirato, dietil malonato, dietil glutonato, tributil citrato, dietil succinato, tributirina, isopropil miristato, dimetil adipato, dimetil succinato, dimetil oxalato, dimetil citrato, trietil citrato, acetil tributil citrato, y triacetato de glicerilo; alquilcetona tal como metil etil cetona; así como otros compuestos carbonilo, éter, éster carboxílico, amida y compuestos orgánicos líquidos que contienen hidroxilo que tienen más solubilidad en agua. Propilencarbonato, etil acetato, trietil citrato, isopropil miristato y triacetato de glicerilo se prefieren debido a su biocompatibilidad y aceptación farmacéutica. Adicionalmente, mezclas de los anteriores líquidos orgánicos de alta, baja, o ninguna solubilidad que proporcionan grados variables de

solubilidad para el material que forma la matriz se pueden utilizar para alterar el tiempo de vida, índice de liberación del agente bioactivo y otras características del implante. Ejemplos incluyen una combinación de N-metil-2-pirrolidona y carbonato de propileno, que proporciona un disolvente más hidrófobo que N-metil-2-pirrolidona solo y una combinación de N-metil-2-pirrolidona y polietilenglicol, que proporciona un disolvente más hidrófilo que N-metil-2-pirrolidona solo.

- 5 El líquido orgánico para inclusión en la composición debe ser biocompatible. Biocompatible significa que el líquido orgánico se dispersa o se difunde desde la composición, no resulta en irritación tisular sustancial o necrosis que rodea el sitio del implante.

Líquido orgánico para la composición que puede fluir preferida

- 10 Para la composición que puede fluir preferida que incorpora un poliéster termoplástico, el disolvente aprótico polar adecuado exhibe una solubilidad a los fluidos corporales dentro de un rango de completamente soluble en todas las proporciones a muy altamente soluble. Se divulgan líquidos orgánicos apróticos polares adecuados, por ejemplo, en ALDRICH HANDBOOK OF FINE CHEMICALS AND LABORATORY EQUIPMENT, Milwaukee, WI (2000) y en las Patentes Estadounidenses No. 5,324,519, 4,938,763, 5,702,716, 5,744,153 y 5,990,194. Un líquido aprótico polar adecuado puede ser capaz de difundirse con el tiempo en el fluido corporal de tal manera que la composición que puede fluir se coagula o solidifica. La difusión puede ser rápida o lenta. También se prefiere que el líquido aprótico polar para el polímero biodegradable no sea tóxico o sea biocompatible de otra forma.

El líquido orgánico aprótico polar comprende N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, N, N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, propileno carbonato, caprolactama, triacetina o cualquier combinación de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente orgánico aprótico polar es N-metil-2-pirrolidona.

- 20 La solubilidad de los poliésteres termoplásticos biodegradables en los diversos líquidos apróticos polares debe diferir dependiendo de su cristalinidad, su hidrofobicidad, unión a hidrógeno y peso molecular. De esta manera, no todos los poliésteres termoplásticos biodegradables deben ser solubles en la misma medida en el mismo líquido orgánico aprótico polar, pero cada polímero o copolímero termoplástico biodegradable debe ser soluble en su disolvente aprótico polar adecuado. Los polímeros de menor peso molecular normalmente se disuelven más fácilmente en los líquidos que los polímeros de alto peso molecular. Como resultado, la concentración de un polímero disuelto en varios líquidos debe diferir dependiendo del tipo de polímero y su peso molecular. Por el contrario, los polímeros de mayor peso molecular normalmente tienden a coagularse o solidificarse más rápido que los polímeros de muy bajo peso molecular. Mas aun, los polímeros de mayor peso molecular deben tender a dar mayores viscosidades de solución que los materiales de bajo peso molecular.

- 30 Por ejemplo, el ácido poliláctico de bajo peso molecular formado por la condensación de ácido láctico debe disolver N-metil-2-pirrolidona (NMP) para dar aproximadamente 73% en peso de solución que aun fluye fácilmente a través de una aguja de jeringa calibre 23, mientras que un poli(DL-lactato) (DL-PLA) de mayor peso molecular formado por la polimerización adicional de DL-lactato da una misma viscosidad de solución cuando se disuelve en N-metil-2-pirrolidona en aproximadamente 50% en peso. La solución de polímero de mayor peso molecular se coagula inmediatamente cuando se coloca en agua. La solución de polímero de bajo peso molecular, aunque más concentrada, tiende a coagularse muy lentamente cuando se coloca en agua.

- 40 También se ha encontrado que las soluciones que contienen concentraciones muy altas de polímeros de alto peso molecular en ocasiones se coagulan o solidifican más lento que las soluciones más diluidas. Se considera que la alta concentración de polímero impide la difusión del disolvente desde dentro de la matriz del polímero y, por consiguiente, evita la permeación de agua dentro de la matriz cuando puede precipitar las cadenas de polímero. De esta manera, existe una concentración óptima en la que el disolvente se puede difundir de la solución de polímero y el agua penetra dentro para coagular el polímero.

- 45 La concentración y especies de líquido orgánico aprótico polar para la composición que puede fluir preferida que incorporan un poliéster termoplástico normalmente deben depender de las propiedades deseadas del implante de liberación controlada. Por ejemplo, las especies y la cantidad de disolvente aprótico polar biocompatible pueden influenciar el lapso de tiempo en el que la buprenorfina, un metabolito o un profármaco del mismo se libera del implante de liberación controlada.

- 50 Específicamente, en una realización, la composición que puede fluir se puede utilizar para formular un sistema de suministro mensual de buprenorfina, un metabolito o un profármaco del mismo. En dicha realización, el disolvente aprótico polar biocompatible puede preferiblemente ser N-metil-2-pirrolidona y puede preferiblemente presentar aproximadamente 30% a aproximadamente 70% en peso de la composición.

- 55 Alternativamente, en una realización, la composición se puede utilizar para formular un sistema de suministro de tres meses de buprenorfina, un metabolito, o un profármaco del mismo. En dicha realización, el disolvente aprótico polar biocompatible puede ser preferiblemente N-metil-2-pirrolidona y puede preferiblemente presentarse en aproximadamente 30% en peso a 70% en peso de la composición.

Buprenorfina

La buprenorfina (también conocida como (2S)-2-[-(-)(5R,6R,7R,14S5)-9 α -ciclo-propil-metil-4,5-epoxi-6,14-etano-3-hidroxi-6-metoximorfinan-7-il]-3,3-di-metilbutan-2-ol y comercializado la marca SUBUTEX(TM) y SUBOXONE(TM)) es un agente agonista opioide que pertenece a la clase química de los derivados de tebaína. La buprenorfina se puede administrar en su forma básica no naturalizada, o como una sal de un ácido orgánico o inorgánico. Ejemplos incluyen sales de buprenorfina en la que el contraión (contra ion) es acetato, propionato, tartrato, malonato, cloruro, sulfato, bromuro, y otros contraiones de ácido inorgánicos e orgánicos farmacéuticamente aceptable.

La buprenorfina se puede liofilizar antes de uso. Normalmente, la buprenorfina se puede disolver en una solución acuosa, filtrar estéril y liofilizar en una jeringa. En un proceso separado, la solución líquida orgánica/polímero termoplástico se puede cargar en una segunda jeringa. Las dos jeringas se pueden acoplar juntas y los contenidos se pueden mover hacia atrás y hacia adelante entre las dos jeringas hasta que el polímero termoplástico, líquido orgánico y la buprenorfina se mezclen efectivamente juntas, formando una composición que puede fluir. La composición que puede fluir se puede extraer en una jeringa. Las dos jeringas se pueden desconectar y unir una jeringa a la jeringa que contiene la composición que puede fluir. Las composiciones que pueden fluir se pueden inyectar a través de agujas en el cuerpo. La composición que puede fluir se puede formular y administrar a un paciente como se describe en, por ejemplo, Las Patentes Estadounidenses Nos. 5,324,519, 4,938,763, 5,702,716, 5,744,153 y 5,990,194; o como se describe en aquí. Una vez administrado, el líquido orgánico se disipa, el resto del polímero se gelifica o solidifica y se forma una estructura de matriz. El líquido orgánico se debe disipar y el polímero se debe solidificar o gelificar con el fin atrapar o encasillar la buprenorfina dentro de la matriz.

La liberación de buprenorfina del implante debe seguir las mismas reglas generales para la liberación de un fármaco desde un dispositivo polimérico monolítico. La liberación de buprenorfina se puede afectar por el tamaño y la forma del implante, la carga de buprenorfina dentro del implante, los factores de permeabilidad que implican la buprenorfina y el polímero particular, y la degradación del polímero. Dependiendo de la cantidad de buprenorfina seleccionada para suministro, los anteriores parámetros se pueden ajustar por el experto en la técnica del suministro de fármacos para dar la duración e índice de liberación deseados.

La cantidad de buprenorfina incorporada en el sistema de suministro de liberación sostenido depende el perfil de liberación deseado, la concentración de buprenorfina, un metabolito utilizado para efecto biológico y el lapso de tiempo en que se tiene que liberar la buprenorfina para tratar. No hay límite superior sobre la cantidad de buprenorfina incorporada en el sistema de suministro de liberación sostenida salvo que aquella de una viscosidad de dispersión o disolución aceptable para inyección a través de una aguja de jeringa. El límite inferior de buprenorfina incorporado dentro del sistema de suministro de liberación sostenida es dependiente de la actividad de la buprenorfina y la duración del tiempo necesario para tratamiento. Específicamente en una realización, el sistema de suministro de liberación sostenida se puede formular para proporcionar una liberación mensual de buprenorfina. Alternativamente, en otra realización, el sistema de suministro liberación sostenida se puede formular para proporcionar un suministro de tres meses de buprenorfina. Un implante de gel o sólido formado de la composición que puede fluir debe liberar la buprenorfina contenida dentro de su matriz a un índice controlado hasta que el implante de buprenorfina se agota efectivamente.

Adyuvantes y vehículos

El sistema de suministro de liberación sostenida puede incluir, por ejemplo, un índice de liberación modificador para alterar el índice de liberación sostenido de buprenorfina de la matriz del implante. El uso del modificador de índice de liberación puede aumentar o reducir la liberación de buprenorfina en el rango de varias veces de diferencias según se compara con la liberación de buprenorfina de una matriz de implante sin el modificador de índice de liberación.

Con la adición de un modificador de índice de liberación hidrófobo tal como etilheptanoato hidrófobo, al sistema de suministro de liberación sostenido y la formación de la matriz del implante a través de la interacción de la composición que puede fluir y el fluido corporal, el índice de liberación de buprenorfina se puede retardar. Los modificadores de índice de liberación hidrófilos tal como polietilenglicol pueden aumentar la liberación de buprenorfina. Mediante una elección adecuada del peso molecular del polímero en combinación con una cantidad efectiva del modificador de índice de liberación, el índice de liberación y alcance de la liberación de buprenorfina de la matriz del implante se pueden variar, por ejemplo, de relativamente rápido a relativamente lento. Los modificadores de índice de liberación útiles, por ejemplo, sustancias orgánicas que pueden ser solubles en agua, miscible en agua, o insolubles en agua (es decir, hidrófilas o hidrófobas).

El modificador de índice de liberación es preferiblemente un compuesto orgánico que se considera aumenta la flexibilidad y capacidad de las moléculas del polímero y otras moléculas para deslizarse uno frente al otro a pesar de que las moléculas están en el estado sólido o altamente viscoso. Se prefiere que un modificador del índice de liberación sea compatible con la combinación del polímero y líquido orgánico utilizado para formular el sistema de suministro de liberación sostenida. Se prefiere adicionalmente que el modificador de índice de liberación sea una sustancia farmacéuticamente aceptable.

Los modificadores de índice de liberación incluyen, por ejemplo, ácidos grasos, triglicéridos, otros compuestos tipo hidrófobos, líquidos orgánicos, compuestos plastificantes, y compuestos hidrófilos. Los modificadores del índice de liberación adecuados incluyen, por ejemplo, ésteres de ácidos mono, di, y tricarbóxico, tal como acetato de 2-etoxietilo,

- metilacetato, etiloacetato, dietil ftalato, dimetil ftalato, dibutil ftalato, dimetil adipato, dimetil succinato, dimetil oxalato, dimetil citrato, trietil citrato, tributil citrato acetil, trietil citrato acetilo, triacetato de glicerol, di(n-butil) sebacato y similares; alcoholes polihidroxi, tal como propilenglicol, polietilenglicol, glicerina, sorbitol, y similares; ácidos grasos; triésteres de glicerol, tal como triglicéridos, aceite de soya epoxidado y otros aceites vegetales epoxidados; esteroides tal como colesterol; alcoholes, tal como alcanoles (C6-C12), 2 etoxietanol y similares. El modificador de índice de liberación se puede utilizar individualmente o en combinación con otros de dichos agentes. Las combinaciones adecuadas de los modificadores de índice de liberación incluyen, por ejemplo, glicerina/propilenglicol, sorbitol/glicerina, óxido de etileno/óxido de propileno, butilenglicol/ácido adípico, y similares. Los modificadores del índice de liberación preferidos incluyen, por ejemplo, citrato de dimetilo, citrato de trietilo, heptanoato de etilo, glicerina y hexanodiol.
- La cantidad de modificador de índice de liberación incluye en la composición que fluye debe variar de acuerdo con el índice de liberación deseado de buprenorfina a partir de la matriz de implante. Preferiblemente, el sistema de suministro de liberación sostenida contiene aproximadamente 0.5 a aproximadamente 30%, preferiblemente aproximadamente 10%, de un modificador de índice de liberación.
- Otros adyuvantes sólidos también se pueden combinar opcionalmente con el sistema de suministro de liberación sostenida para actuar como vehículos, especialmente vehículos de aislamiento. Estos incluyen, por ejemplo, aditivos o excipientes tales como almidón, sacarosa, lactosa, azúcar de celulosa, manitol, maltitol, dextrano, sorbitol, almidón, agar, alginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, goma tragacanto, goma arábiga, gelatinas, colágenos, caseína, albúmina, polímeros o glicéridos sintéticos o semisintéticos y/o povidona.
- Adyuvantes adicionales pueden incluir, por ejemplo, aceites tales como aceite de mani, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y aceite de oliva así como ésteres de ácidos grasos tales como etil oleato, miristato de isopropilo, glicéridos de ácidos grasos, y glicéridos de ácidos grasos acetilados. También se incluyen alcoholes, tal como, pero no limitado a, etanol, alcohol isopropílico, alcohol hexadecilo, glicerol, y propilenglicol. Éteres, tal como pero no limitado a, poli(etilenglicol); hidrocarburos de petróleo tal como petrolato y petróleo mineral también se pueden utilizar en las formulaciones. También se pueden incluir pectinas, carbomeros, metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, o carboximetilcelulosa. Estos compuestos pueden servir como vehículos de aislamiento al recubrir la buprenorfina, un metabolito, o un profármaco del mismo evitando de este modo su contacto con el disolvente orgánico y otros ingredientes de la composición que puede fluir. Como vehículos de aislamiento, estos compuestos también ayudan a reducir el efecto de absorción asociado con la coagulación de la composición que fluye in situ.
- Opcionalmente, otros compuestos tal como, pero no limitado a, estabilizantes, agentes antimicrobianos, antioxidantes, modificadores de pH, modificadores de biodisponibilidad, y combinaciones de los mismos se incluyen. También se incluyen emulsificantes y tensioactivos tales como ácidos grasos o un tensioactivo no iónico que incluye aceite polar natural o sintético, ésteres de ácidos grasos, poliésteres y mono, di, o triglicéridos.

El implante

- Cuando se forma el implante, el implante tiene el estado físico de un sólido. Las realizaciones sólidas pueden ser rígidas de tal manera que no se puedan flexionar o doblar al doblarlas entre los dedos o pueden ser flexibles o doblables de tal manera que se puedan comprimir o flexionar a partir de su forma original al doblarlo entre los dedos (es decir, una baja cantidad de fuerza). El polímero termoplástico funciona como una matriz en estas realizaciones para proporcionar la integridad al sólido del cuerpo individual y permitir la liberación controlada del agente bioactivo luego de implante.
- La matriz de polímero termoplástico es preferiblemente una matriz sólida y especialmente y preferiblemente es microporosa. En una realización de la matriz sólida microporosa, se encuentra un núcleo rodeado por una capa. El núcleo contiene preferiblemente poros de diámetro de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1000 micras. La capa contiene preferiblemente poros de diámetros más pequeños que aquellos de los poros del núcleo. Adicionalmente, los poros de la capa tienen preferiblemente un tamaño tal que la capa es funcionalmente no porosa en comparación con el núcleo.
- Debido a que todos los componentes del implante son biodegradables o pueden ser eliminados del sitio del implante por el fluido corporal y eliminado del organismo, el implante eventualmente desaparece. Los componentes del implante pueden completar su biodegradación y desaparecen antes, después o al mismo tiempo que la buprenorfina, un metabolito, o un profármaco del mismo que se ha liberado completamente normalmente. La estructura del polímero termoplástico, su peso molecular, la densidad y porosidad del implante, y la ubicación del cuerpo del implante todos afectan los índices de biodegradación y desaparición. El implante se forma normalmente subcutáneamente en un paciente. Se puede moldear en el lugar luego de inyección para proporcionar comodidad al paciente. El volumen del implante normalmente puede estar entre aproximadamente 0.25 ml hasta aproximadamente 3 ml en tamaño.

Uso terapéutico

- Sorprendentemente, se ha descubierto que el sistema de suministro de liberación sostenida es altamente efectivo en el suministro de buprenorfina. Específicamente, como se muestra en los ejemplos adelante, los niveles de sangre de buprenorfina obtenidos con el sistema de suministro de liberación sostenida son de aproximadamente 0.5 nanogramos por mililitro (ng/ml) hasta aproximadamente 20 ng/ml en perros después de inyección de dosis de buprenorfina en 60 mg en perros beagles.

En general, cualquier enfermedad que puede ser aliviada, tratada, curada o prevenida mediante la administración de buprenorfina se puede tratar mediante administración de la composición que puede fluir. Estas enfermedades se refieren a deterioro mental. Las malas condiciones específicas son ejemplos de dichas enfermedades. Todas estas se pueden tratar mediante administración efectiva, adecuada de una composición que puede fluir formulada para suministrar una cantidad efectiva de buprenorfina. Estas malas condiciones incluyen: adicción a sustancias opioides y dolor crónico, y similares.

Dosificación

La cantidad de composición que fluye administrada dependerá normalmente de las propiedades deseadas del implante de liberación controlada. Por ejemplo, la cantidad de composición que fluye puede influenciar el lapso de tiempo en el que se libera buprenorfina del implante de liberación controlada. Específicamente, en una realización, la composición se puede utilizar para formular un sistema de suministro mensual de buprenorfina, en dicha realización, aproximadamente 0.20 ml hasta aproximadamente 2.0 ml de la composición que fluyen se pueden administrar. Alternativamente, en otra realización, la composición se puede utilizar para formular un sistema de suministro de tres meses de buprenorfina. En dicha realización, aproximadamente 0.5 ml hasta aproximadamente 2.0 ml de la composición que fluye se puede administrar. La cantidad de buprenorfina dentro de la composición que puede fluir y el implante resultante dependerá de la enfermedad que se va a tratar, el lapso de duración deseado, y el perfil de biodisponibilidad del implante. En general, la cantidad efectiva debe estar dentro de la discreción y experticia del médico que atiende el paciente. Las directrices para administración incluyen, por ejemplo, rangos de dosis de entre aproximadamente 1 hasta aproximadamente 16 miligramos (mg) de buprenorfina por día, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 miligramos (mg) de buprenorfina por día, según se aplica para la composición que puede fluir típica efectiva para dicho suministro sostenido durante un período de 1 mes que debe contener de aproximadamente 3 a aproximadamente 300 mg de buprenorfina por ml de volumen total la composición que puede fluir. El volumen de inyección debe variar de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 2.0 ml por implante. La composición que fluye típica efectiva para dicho suministro sostenido de un período de 3 meses debe contener de aproximadamente 9 a aproximadamente 900 mg de buprenorfina por ml de volumen total de la composición que fluye. El volumen de inyección debe variar de 0.5 a aproximadamente 2.0 ml por implante. La formulación de polímero debe ser un factor principal para obtener la mayor liberación sostenida, como se discutió anteriormente.

La invención se debe ilustrar ahora con los siguientes ejemplos no limitantes. Los siguientes ejemplos emplean la formulación ATRIGEL(TM) de poli(lacturo-co-glicoluro) y N-metil-2-pirrolidona en combinación con buprenorfina como la composición que puede fluir.

Ejemplos

En los siguientes ejemplos, ATRIGEL (TM)/buprenorfina se refiere a formulaciones ATRIGEL (TM)/buprenorfina; ATRIGEL(TM) es una marca registrada de QLT-USA, Fort Collins, CO. La forma particular del producto ATRIGEL(TM) utilizada en estos ejemplos se proporciona con los ejemplos. A menos que se indique lo contrario, el producto ATRIGEL(TM) es el polímero termoplástico poli(lacturo-co-glicoluro) (PLG), el polímero termoplástico poli (lacturo-co-glicoluro) extendido con 1, 6-hexano diol) (PLG), o PLGH en el disolvente orgánico N-metil-2-pirrolidona. SUBUTEX(TM) y SUBUTEX(TM) son marcas registradas de Janssen, L.P., Titusville, Nueva Jersey.

El sistema de suministro de fármaco ATRIGEL(TM) es un sistema de suministro polimérico biodegradable que se puede inyectar como un líquido. Luego de inyección de la formulación, el polímero se solidifica encapsulando el fármaco. Cuando comienza el proceso de biodegradación, se libera lentamente el fármaco. El índice de liberación de los fármacos de este tipo de sistema de suministro se puede controlar mediante el tipo y peso molecular del polímero y carga de fármaco del producto constituido. Por lo tanto, el sistema se puede adaptar para cumplir las necesidades del paciente.

El sistema de suministro ATRIGEL(TM) se utiliza actualmente en los productos aprobados por la Administración de Fármacos y Alimentos ELIGARD(TM) FDA (formulaciones de depósito subcutáneo de uno, tres y cuatro meses de acetato de leuprolida) y ATRIDOX(TM) (Hiclato Doxiciclina aplicado al bolsillo periodontal). Estudios clínicos y experiencia postcomercial con estos productos demuestran que el sistema de suministro ATRIGEL(TM) propiamente dicho es bien tolerado y proporciona liberación sostenida, consistente del fármaco incorporado durante el período de dosificación designado.

Estas características representan las mejoras independientemente de la aplicación particular, es decir, cualquier enfermedad sensible a la buprenorfina. Cada parámetro numérico debe ser construido por lo menos a la luz de una serie de dígitos significativos reportados y al aplicar técnicas de redondeo ordinarias. Los valores numéricos establecidos en que los ejemplos específicos se reportan como en la forma más precisa posible. Cualquier valor numérico, sin embargo, contiene inherentemente determinados errores que resultan necesariamente de la desviación estándar en sus mediciones de prueba respectivas.

Procedimientos de prueba

Preparación de las soluciones de polímeros

Las soluciones madre de polímero se preparan al pesar una cantidad conocida de cada sólido de polímero en frascos de centelleo de 20 ml. Se agrega una cantidad conocida de N-metil-2-pirrolidona a cada polímero y los frascos se colocan en un molino de frasco horizontal. Los frascos se giran durante la noche (posiblemente durante varios días) para producir una solución de polímero visualmente clara que indica la disolución del polímero. La esterilización de la solución de polímero puede haberse logrado mediante irradiación gamma o irradiación de rayos de electrones.

Preparación de jeringas de artículos de prueba

Las jeringas "B" (jeringas macho) contienen polvo de buprenorfina y se preparan al pesar el polvo de fármaco en jeringas macho Becton Dickinson (BD) de 3.00 ml. Se preparan jeringas "A" (jeringas hembra) al pesar soluciones madre de polímero ATRIGEL(TM) en jeringas hembra de 1.0 ml.

10 Preparación de artículos de prueba (Formulación Reconstituida) para inyección

Inmediatamente antes de la inyección, se acoplan las jeringas "A" y "B" y se mezclan mediante ciclos de los contenidos de una jeringa a la otra por 60 ciclos. La formulación mezclada se transfiere finalmente a la jeringa macho de dosificación para inyección. Las formulaciones también se pueden preparar al disolver buprenorfina en una solución madre de polímero ATRIGEL(TM). En este caso, se pesa buprenorfina y ATRIGEL(TM) seleccionado en un frasco de centelleo, y el frasco se agita y/o se calienta brevemente para disolver completamente la buprenorfina. La solución ATRIGEL(TM) de fármaco resultante se carga luego en jeringas de dosificación para inyecciones.

Procedimiento de de cromatografía líquida de alto desempeño de fase inversa para cuantización de buprenorfina

20 La cromatografía líquida de alto desempeño tubo las siguientes condiciones: fase A móvil: ácido octanosulfónico de sodio al 0.065% y ácido trifluoroacético al 0.1% en agua; fase B Móvil: 90/10 acetonitrilo/ ácido octanosulfónico de sodio al 0.065% y ácido trifluoroacético al 0.1% en agua; índice de fluidez: 1.0 ml/min; temperatura de automuestreador: temperatura ambiente; temperatura de columna: 30 °C; detección: serie 285 (UV); tiempo de serie total: 21 min; volumen de inyección: 20 µl; columna: Fenomenex Luna C18 250 x 4.6 mm, 5 µm; almacenamiento de columna: 70/30 acetonitrilo/agua; cada serie de muestra de acuerdo con el siguiente programa de gradiente:

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

25 tiempo de retención aproximado de buprenorfina: 15.4 minutos.

La preparación de la solución estándar es como sigue: se prepara la solución madre al disolver aproximadamente 10 mg de buprenorfina en 10 ml solución de disolución de formulación 1:1 [90/5/5 de acetonitrilo/ácido acético glacial/agua]/H₂O. Una serie estándar que varía de 40 ppm a 500 ppm se diluye en agua a partir de la solución madre estándar.

30 Procedimiento de extracción de implantes para estudio de recuperación de implantes

Fueron cuidadosamente desbridados los tejidos que circundan los implantes utilizando un bisturí o cuchilla quirúrgica. Los implantes se pueden analizar inmediatamente después o almacenar en un congelador a -20 °C hasta un momento posterior. Al momento del análisis, exactamente 10 ml de la solución de disolución de formulación [90/5/5 de acetonitrilo/ácido acético glacial/agua] se agrega al frasco del implante. Los frascos se agitan luego hasta aproximadamente 200 RPM a temperatura ambiente en el agitador orbital durante por lo menos 2 horas. Los frascos se centrifugan luego a 2500 rpm durante 10 minutos. Después se centrifugan, los frascos se retiran cuidadosamente de la centrifuga. Una parte del sobrenadante de los frascos se transfiere en un frasco de HPLC y si es necesario, la solución transferida en el frasco se diluye adicionalmente utilizando la solución de disolución de formulación a una concentración adecuada para análisis de HPLC. Los frascos se analizan luego para detectar el contenido de buprenorfina mediante el procedimiento de cromatografía líquida de alto desempeño como se describió anteriormente.

Análisis de buprenorfina en muestras de plasma de rata

Este procedimiento se adoptó de Li-Heng Pao et al., Journal of Chromatography B, 746(2000), 241-247. A 1 mL o la cantidad adecuada de la muestra de plasma de rata, se agregaron 20 µl de estándar interno [producto de redistribución

de ácido de buprenorfina, RX2001M, suministrado por RBP], 1 mL de solución de bicarbonato de sodio 0.5 M y 3 mL de mezcla de alcohol n-hexano-isoamílico (9:1 v/v). La solución luego se agitó en un agitador a 200 rpm a temperatura ambiente durante por lo menos 30 minutos. Después de la centrifugación durante 10 minutos a 3000 rpm, la solución se colocó en un congelador a -86°C durante 30 minutos. La capa orgánica superior luego se transfirió a un tubo limpio y se evaporó hasta sequedad bajo un vapor de nitrógeno a 65°C. La muestra se reconstituyó en 200 µL de fase móvil y se inyectó una alícuota de 50 µL sobre la columna.

La Cromatografía Líquida se Alta Resolución tenía las siguientes condiciones: fase móvil: acetonitrilo 80/20/regulador de acetato de sodio 5 mM (pH 3.75); índice de flujo: 1.2 mL/min; temperatura del automuestreador: temperatura ambiente; temperatura de columna: 25°C; detección: fluorescencia (excitación a 215 nm y emisión a 355 nm); tiempo de ejecución total: 14 min; volumen de inyección: 50 µL; columna: Phenomenex Luna Silica (2) 250 x 4.6 mm, 5 µm; almacenamiento en columna: acetonitrilo al 100%; tiempo aproximado de retención para buprenorfina y estándar interno: 7.9 min y 8.7 min.

Análisis de buprenorfina y norbuprenorfina en muestras de plasma de perros

Se analizaron muestras de plasma para estudios en perros para niveles de buprenorfina y norbuprenorfina utilizando un procedimiento LCMS-MS a través de un laboratorio de servicio analítico por contrato. El procedimiento se desarrolló y validó por el laboratorio contratado. Fue un procedimiento patentado que empleaba una etapa de extracción líquido-líquido seguida de un análisis de LC-MS-MS.

Estudios en animales in vivo

Procedimientos experimentales: Todos los estudios preclínicos de rata se realizaron en ratas Sprague-Dawley macho. Cinco ratas por Artículo de Prueba por punto temporal se inyectaron por vía intramuscular o subcutánea bajo anestesia total en la región dorsal torácica (DT) con aproximadamente 100 mg del Artículo de Prueba, descrito anteriormente.

Durante el transcurso del estudio, se observó la toxicidad manifiesta de los animales y se observaron y registraron cualquier anomalía existente en el sitio de prueba, que incluía enrojecimiento, sangrado, hinchazón, descarga, hematoma y extrusión del Artículo de Prueba en el sitio de la inyección. Adicionalmente, los pesos de inyección se registraron en la administración y los pesos corporales se tomaron y registraron en la administración y en la terminación. Si se tomaron muestras de sangre para el estudio, en puntos temporales seleccionados, se anestesiaron cinco ratas por Artículo de Prueba y se les extrajo sangre (aproximadamente 5 mL) mediante punción cardíaca. La sangre se recogió en tubos de ácido etilendiaminotetraacético de potasio marcados. La sangre se centrifugó durante 10 minutos a 3000 rpm. La fracción de plasma se transfirió a tubos de cultivo de plástico de 5 mL marcados y se almacenó a -86°C. El plasma se analizó utilizando el procedimiento de extracción de líquido-líquido descrito anteriormente.

Después de la recolección de sangre o si no se requirieron muestras de sangre para el estudio, los animales se sacrificaron con dióxido de carbono y los implantes se recuperaron. Los implantes se desbribaros en exceso de tejido y se almacenaron a -20°C hasta análisis. Los implantes recuperados se analizaron para determinar el contenido de buprenorfina utilizando el procedimiento de análisis de implantes descrito anteriormente.

Se realizaron estudios de farmacocinética en animales grandes en perros beagle macho. Se seleccionaron beagles machos con pesos corporales entre 8 y 12 kg en estos estudios. Se inyectaron seis perros por grupo por vía subcutánea en la región dorsal torácica a una dosis equivalente de buprenorfina de 60 mg por perro. Las dosis de inyección exactas se obtuvieron al pesar la jeringa de inyección antes y después de cada inyección. Después de la inyección, los perros se hicieron sangrar periódicamente para recoger sus muestras de plasma. Todas las muestras de plasma se almacenaron en un congelador a -80°C hasta análisis. Los animales también se observaron periódicamente en busca de cualquier signo de toxicidad, así como reacciones en el sitio de inyección.

Se midieron los niveles de buprenorfina y norbuprenorfina en las muestras de plasma de perro utilizando un procedimiento de LC/MS/MS validado a través de un laboratorio analítico por contrato calificado como se describió anteriormente.

Ejemplo 1 - Liberación en ráfaga durante 24 horas de buprenorfina ATRIGEL™ en ratas

Se prepararon ocho formulaciones de buprenorfina ATRIGEL™ de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente. Las formulaciones de clorhidrato de buprenorfina tenían la configuración de dos jeringas y las formulaciones de base libre de buprenorfina fueron soluciones. Las ocho formulaciones tenían las siguientes composiciones.

Artículos de Prueba para el Ejemplo 1:

1. 10% de clorhidrato de buprenorfina en 45% de 50/50 PLGH(26 kD) y 55% de NMP
2. 10% de clorhidrato de buprenorfina en 55% de 65/35 PLGH(17 kD) y 45% de NMP

3. 10% de clorhidrato de buprenorfina en 48% de 55/45 PLG(22 kD), 2% de PEG5000-70/30 PLG(59 kD) y 50% de NMP
4. 10% de base libre de buprenorfina en 45% de 50/50 PLGH(26 kD) y 55% de NMP
5. 10% de base libre de buprenorfina en 50% de 65/35 PLGH(17 kD) y 50% de NMP
6. 10% de base libre de buprenorfina en 55% de 65/35 PLGH(17 kD) y 45% de NMP
- 5 7. 10% de base libre de buprenorfina en 50% de 55/45 PLG(22 kD) y 50% de NMP
8. 10% de base libre de buprenorfina en 48% de 55/45 PLG(22 kD), 2% de PEG5000-70/30 PLG(59 kD) y 50% de NMP

Su liberación inicial en 24 horas (absorción rápida inicial) se muestra en la Tabla 1. Todas las formulaciones tienen bajo absorción rápida inicial menor del 10%.

10 Tabla 1. Liberación de buprenorfina en 24 horas (absorción rápida inicial) después de inyección subcutánea de formulaciones de ATRIGEL™ en ratas

TA	% de liberación en 24 horas	Desviación estándar
1	4.6	3.7
2	3.1	2.2
3	2.2	4.0
4	7.5	1.6
5	7.2	0.7
6	5.5	1.0
7	4.4	4.6
8	8.8	0.7

Ejemplo 2 – Liberación de buprenorfina en 49 días a partir de Clorhidrato de buprenorfina ATRIGEL™ en ratas

15 Se prepararon tres formulaciones de clorhidrato de buprenorfina ATRIGEL™ utilizando la configuración de dos jeringas NB. Se inyectaron por vía subcutánea un total de 135 ratas SD macho. En cada punto de tiempo, cinco ratas por grupo se sacrificaron y los implantes se recuperaron. Los puntos de tiempo fueron 2 horas, 1, 7, 14, 21, 28, 35, 42 y 49 días. Las formulaciones y los perfiles de liberación de buprenorfina se muestran en la Tabla 2 y la Figura 2.

Artículos de Prueba para el Ejemplo 2

1. 20% de clorhidrato de buprenorfina en 50% de 50/50 PLGH(15 kD) y 50% de NMP
- 20 2. 20% de clorhidrato de buprenorfina en 50% de 65/35 PLGH(10 kD) y 50% de NMP
3. 20% de clorhidrato de buprenorfina en 50% de 65/35 PLGH(17 kD) y 50% de NMP

Tabla 2. Liberación de buprenorfina después de inyección subcutánea de formulaciones de clorhidrato de buprenorfina ATRIGEL™ en ratas

Tiempo (Día)	TA 1	Desviación estándar	TA 2	Desviación estándar	TA 3	Desviación estándar
0.0833	1.9	1.1	5.5	3.0	-0.6	1.9
1	1.2	3.2	5.8	0.9	-0.2	1.7
7	11.5	4.4	12.3	1.4	13.2	4.2
14	10.6	7.2	17.8	3.5	15.5	14.3

ES 2 656 938 T3

Tiempo (Día)	TA 1	Desviación estándar	TA 2	Desviación estándar	TA 3	Desviación estándar
21	36.1	11.6	37.3	14.2	14.7	2.0
28	56.0	13.9	66.2	8.3	32.3	6.2
35	72.0	11.9	73.8	13.1	42.8	4.2
42	81.4	9.0	85.8	2.9	64.1	11.4
49	82.6	15.2	87.6	9.0	63.9	16.5

Ejemplo 3 - Liberación de buprenorfina en 35 días y perfiles farmacocinéticos de Base libre de buprenorfina ATRIGEL™ en ratas

5 Se prepararon cuatro formulaciones de base libre de buprenorfina ATRIGEL™ como soluciones en jeringas listas para inyectar. Se inyectaron por vía subcutánea un total de 160 ratas SD machos. En cada punto de tiempo, se anestesiaron cinco ratas por grupo y se tomaron muestras de sangre mediante punción cardíaca. Las ratas luego se sacrificaron y los implantes se recuperaron. Tanto los implantes recuperados como las muestras de plasma se analizaron para buprenorfina como se describió anteriormente. Los resultados se muestran en la Figura 3 y la Figura 4.

Artículos de Prueba para el Ejemplo 3

10

1. 15% de base libre de buprenorfina en 45% de 50/50 PLGH(26 kD) y 55% de NMP
2. 20% de base libre de buprenorfina en 40% de 50/50 PLGH(17 kD) y 50% de NMP
3. 20% de base libre de buprenorfina en 20% de 50/50 PLGH(26 kD), 20% de 50/50 PLGH(12 kD), y 60% de NMP
4. 20% de base libre de buprenorfina en 45% de 50/50 PLGH(12 kD) y 55% de NMP

15

Tabla 3. Liberación de buprenorfina después de inyección subcutánea de base libre de buprenorfina formulaciones de ATRIGEL™ en ratas

tiempo (día)	TA 1	Desviación estándar	TA 2	Desviación estándar	TA 3	Desviación estándar	TA 4	Desviación estándar
0.0833	2.6	0.8	1.9	0.7	2.2	0.3	2.6	0.7
3	8.8	1.7	7.2	1.4	7.3	1.3	6.5	1.2
7	16.5	1.6	13.7	2.0	13.6	2.0	13.0	2.6
14	35.8	5.0	28.9	6.9	32.2	7.9	25.1	6.7
17	50.0	14.2	38.2	7.1	29.7	5.4	43.2	5.3
21	49.1	13.0	45.1	12.1	41.6	9.4	44.3	10.2
28	61.2	8.3	58.2	7.7	62.9	13.7	59.0	15.5
35	78.7	13.7	64.0	8.6	63.6	15.3	74.7	8.6

20

Tabla 4. Niveles de buprenorfina en plasma después de inyección subcutánea de base libre de buprenorfina formulaciones de ATRIGEL™ en ratas

Tiempo (día)	TA 1	Desviación estándar	TA 2	Desviación estándar	TA 3	Desviación estándar	TA 4	Desviación estándar
0.0833	44.9	17.5	54.4	21.3	64.5	19.6	93.3	27.8

ES 2 656 938 T3

Tiempo (día)	TA 1	Desviación estándar	TA 2	Desviación estándar	TA 3	Desviación estándar	TA 4	Desviación estándar
3	11.4	1.9	10.8	1.7	14.5	3.6	16.9	2.0
7	16.4	2.4	22.4	5.1	21.5	4.7	22.0	7.7
14	27.9	7.9	22.7	5.1	34.9	11.1	31.0	15.0
17	31.0	4.9	39.7	10.6	30.1	11.0	44.5	13.8
21	20.0	2.9	28.6	9.0	22.9	3.6	24.3	9.2
28	18.3	5.1	26.6	4.9	20.3	3.8	20.0	2.9
35	13.6	1.7	17.5	4.7	14.6	6.1	13.7	1.8

Ejemplo 4 – Estudio farmacocinético de dos Clorhidratos de buprenorfina ATRIGEL™ en perros

5 Se prepararon dos formulaciones de clorhidrato de buprenorfina ATRIGEL™ utilizando la configuración de jeringa dos A/B. Se inyectaron por vía subcutánea un total de 12 perros beagle macho. Los perros se hicieron sangrar regularmente en cada punto de tiempo para recoger sus muestras de plasma. Las muestras de plasma se analizaron utilizando un procedimiento LC/MS/MS validado por una empresa de servicios analíticos por contrato.

Artículos de Prueba para el Ejemplo 4

TA 1: 20% de clorhidrato de buprenorfina en 50% de 50/50 PLGvyh1 H(12 kD) y 50% de NMP

10 TA 2: 20% de clorhidrato de buprenorfina en 50% de 50/50 PLGH(21 kD) y 50% de NMP

Tabla 5: Niveles promedio de buprenorfina en plasma después de inyección subcutánea de dos formulaciones de clorhidratos de buprenorfina ATRIGEL™ en Beagles

Puntos de tiempo (Día)	TA #1 (ng/mL)	Puntos de tiempo (Día)	TA #2 (ng/mL)
Día 0 Hr 1	12.10 ± 5.42	Día 0 Hr 1	11.80 ± 6.40
Día 0 Hr 2	12.83 ± 3.82	Día 0 Hr 2	12.08 ± 3.80
Día 0 Hr 4	7.64 ± 1.57	Día 0 Hr 4	7.26 ± 1.51
Día 0 Hr 8	4.31 ± 1.20	Día 0 Hr 8	3.85 ± 0.83
1	3.63 ± 1.13	1	2.94 ± 0.76
2	3.42 ± 1.54	3	1.29 ± 0.28
3	2.31 ± 0.57	7	1.36 ± 0.52
4	1.88 ± 0.51	10	1.75 ± 0.62
7	2.77 ± 1.06	14	2.30 ± 1.24
10	4.15 ± 1.45	17	3.97 ± 2.33
14	7.51 ± 5.31	20	2.90 ± 1.48
17	7.54 ± 4.88	24	2.45 ± 0.73
21	3.93 ± 3.17	27	1.98 ± 0.94
24	1.73 ± 1.10	31	1.71 ± 0.94
28	0.90 ± 0.50	38	1.28 ± 0.52
31	0.67 ± 0.51	45	0.94 ± 0.24

ES 2 656 938 T3

Puntos de tiempo (Día)	TA #1 (ng/mL)	Puntos de tiempo (Día)	TA #2 (ng/mL)
35	0.58 ± 0.52	52	0.71 ± 0.11
38	0.46 ± 0.50	66	0.47 ± 0.19
42	0.26 ± 0.30	80	0.38 ± 0.22
45	0.35 ± 0.42	122	0.20 ± 0.07
56	0.26 ± 0.31		
63	0.23 ± 0.29		
70	0.27 ± 0.36		
77	0.29 ± 0.44		
84	0.33 ± 0.52		
91	0.28 ± 0.43		
102	0.18 ± 0.29		
120	0.22 ± 0.37		
147	0.17 ± 0.31		
183	0.12 ± 0.17		

Ejemplo 5 – Estudio farmacocinético de cuatro bases libre de buprenorfina ATRIGEL™ en perros

Se prepararon cuatro formulaciones de base libre de buprenorfina ATRIGEL™ como soluciones en jeringas listas para inyectar. Se esterilizaron mediante irradiación o filtración estéril. Se inyectaron por vía subcutánea un total de 24 perros beagle macho. Los perros se hicieron sangrar regularmente en cada punto de tiempo para recoger sus muestras de plasma. Las muestras de plasma se analizaron utilizando un procedimiento LC/MS/MS validado por una empresa de servicios analíticos por contrato.

Artículos de Prueba para el Ejemplo 5

- 10 TA 1: 20% de base libre de buprenorfina en 40% de 50/50 PLGH(26 kD) y 60% de NMP, irradiada
- TA 2: 20% de base libre de buprenorfina en 40% de 50/50 PLGH(12 kD) y 60% de NMP, irradiada
- TA 3: 20% de base libre de buprenorfina en 40% de 50/50 PLGH(21 kD) y 60% de NMP, irradiada
- TA 4: 20% de base libre de buprenorfina en 40% de 50/50 PLGH(21 kD) y 60% de NMP, filtrada

15 Tabla 6. Niveles de buprenorfina promedio en plasma después de inyección subcutánea de cuatro formulaciones de base libre de buprenorfina ATRIGEL™ en Beagles

Puntos de tiempo (Día)	TA 1 (ng/mL)	TA 2 (ng/mL)
Día 0 Hr 1	5.66 ± 2.64	10.25 ± 9.75
Día 0 Hr 2	8.00 ± 4.14	14.33 ± 9.96
Día 0 Hr 4	7.00 ± 3.04	11.93 ± 5.63
Día 0 Hr 8	4.12 ± 1.66	7.00 ± 1.60
1	2.90 ± 1.23	5.99 ± 2.27

ES 2 656 938 T3

Puntos de tiempo (Día)	TA 1 (ng/mL)	TA 2 (ng/mL)
2	1.81 ± 0.68	3.82 ± 0.92
3	1.46 ± 0.62	2.71 ± 0.57
4	1.38 ± 0.52	2.39 ± 0.67
7	1.12 ± 0.46	2.37 ± 1.23
10	1.52 ± 0.60	2.65 ± 1.29
14	2.07 ± 1.15	3.55 ± 2.32
17	2.32 ± 1.24	3.64 ± 2.45
21	2.27 ± 1.11	2.36 ± 1.29
24	2.53 ± 1.60	2.21 ± 0.85
28	1.95 ± 1.04	1.41 ± 0.60
11	2.12 ± 1.17	1.28 ± 0.59
35	1.41 ± 0.52	0.98 ± 0.61
38	1.44 ± 0.76	0.91 ± 0.62
42	1.73 ± 0.97	0.90 ± 0.69
45	1.51 ± 0.83	0.89 ± 0.22
49	1.40 ± 0.57	0.68 ± 0.52
52	1.33 ± 0.71	0.79 ± 0.68
56	0.89 ± 0.34	0.64 ± 0.50
59	0.80 ± 0.30	0.59 ± 0.50
63	0.73 ± 0.28	0.56 ± 0.50
66	0.55 ± 0.18	0.59 ± 0.49
70	0.48 ± 0.17	0.49 ± 0.39
80	0.39 ± 0.19	0.46 ± 0.38
87	0.29 ± 0.20	0.44 ± 0.38
94	0.30 ± 0.27	0.46 ± 0.40
115	0.21 ± 0.22	0.22 ± 0.19

ES 2 656 938 T3

Puntos de tiempo (Día)	TA 1 (ng/mL)	TA 2 (ng/mL)
129	0.21 ± 0.22	0.27 ± 0.24
149	0.22 ± 0.23	0.26 ± 0.21
176	0.10 ± 0.15	0.14 ± 0.13
192	0.09 ± 0.14	0.10 ± 0.12
Puntos de tiempo (Día)	TA 1 (ng/mL)	TA 2 (ng/mL)
Día 0 Hr 1	8.30 ± 3.43	6.08 ± 5.71
Día 0 Hr 2	10.25 ± 3.22	8.40 ± 6.18
Día 0 Hr 4	8.58 ± 2.99	7.03 ± 3.54
Día 0 Hr 8	4.83 ± 1.40	4.32 ± 2.65
1	4.01 ± 1.03	2.58 ± 0.60
3	1.79 ± 0.13	1.41 ± 0.60
7		0.85 ± 0.35
10	1.21 ± 0.35 1.61 ± 0.60	1.19 ± 0.97
14	3.33 ± 1.02	2.23 ± 1.46
17		2.07 ± 1.29
20	3.22 ± 0.90	1.63 ± 1.01
24	2.62 ± 0.88 2.10 ± 0.71	1.16 ± 0.58
27	2.13 ± 0.80	1.18 ± 0.70
31	1.93 ± 0.65	1.18 ± 0.64
38	1.60 ± 0.44	1.06 ± 0.58
45	1.37 ± 0.58	1.19 ± 0.61
52	0.97 ± 0.63	0.99 ± 0.58
66	0.29 ± 0.23	0.57 ± 0.24
80	0.11 ± 0.13	0.26 ± 0.13
94	0.10 ± 0.15	0.29 ± 0.11

ES 2 656 938 T3

Puntos de tiempo (Día)	TA 1 (ng/mL)	TA 2 (ng/mL)
108	0.11 ± 0.28	0.29 ± 0.12
120		0.17 ± 0.11
141	0.08 ± 0.14	0.13 ± 0.11
163		0.12 ± 0.10
183	0.05 ± 0.08 0.05 ± 0.08	0.12 ± 0.11

REIVINDICACIONES

1. Una composición que fluye inyectable que comprende:
 - (a) 15% en peso a 70% en peso de un poliéster termoplástico biodegradable seleccionado de un poliláctido, un poliglicólido, un copolímero del mismo, un terpolímero del mismo, o una combinación de los mismos;
 - 5 (b) 10% en peso a 70% en peso de un líquido orgánico aprótico polar biocompatible que se selecciona de N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, carbonato de propileno, caprolactama, triacetina, PEG, o cualquier combinación de los mismos; y
 - (c) 8% en peso a 30% en peso de buprenorfina;

en la que la composición se transforma in situ en un implante sólido en contacto con agua, fluido corporal, u otro medio acuoso.
- 10 2. La composición que fluye de la reivindicación 1, en la que el poliéster es un poli(láctido-co-glicólido).
3. La composición que fluye de la reivindicación 1, en la que el poliéster es un poli(DL-láctido-co-glicólido) 50/50, 55/45, 60/40, 65/35, 70/30, 75/25, 80/20, 85/15, 90/10, o 95/5 que tiene un grupo terminal carboxi, o es un poli(DL-láctido-co-glicólido) 50/50, 55/45, 60/40, 65/35, 70/30, 75/25, 80/20, 85/15, 90/10, o 95/5 sin un grupo terminal carboxi.
- 15 4. La composición que fluye de la reivindicación 1, en la que el poliéster es un poli(láctido-co-glicólido) 50/50 que tiene un grupo terminal carboxi.
5. La composición que fluye de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la que el poliéster termoplástico biodegradable está presente desde 25% en peso hasta 50% en peso de la composición que fluye.
- 20 6. La composición que fluye de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el poliéster termoplástico biodegradable tiene un peso molecular promedio de 5,000 Daltons a 40,000 Daltons, o 10,000 Daltons a 20,000 Daltons.
7. La composición que fluye de cualquier reivindicación precedente, en la que el líquido aprótico polar biocompatible es N-metil-2- pirrolidona.
- 25 8. La composición que fluye de la reivindicación 1, en la que el poliéster es un poli(láctido-co-glicólido) y el líquido es N-metil- 2-pirrolidona.
9. La composición que fluye de cualquier reivindicación precedente en la que la relación en peso de la buprenorfina con el poliéster termoplástico biodegradable está entre 0.01:1 y 2:1.
10. La composición que fluye de cualquier reivindicación precedente, en la que la buprenorfina está en la forma de base libre, neutra.
- 30 11. La composición que fluye de cualquier reivindicación precedente, en la que la buprenorfina está presente desde 8% en peso a 22% en peso de la composición que fluye.
12. La composición que fluye de cualquier reivindicación precedente que se formula para administración una vez por mes, o una vez por tres meses, o una vez por cuatro meses o una vez por seis meses.
- 35 13. La composición que fluye de cualquier reivindicación precedente que se formula para administración una vez por mes y en la que la composición contiene desde 3 hasta 300 mg de buprenorfina.
14. Un procedimiento para formar una composición que fluye de cualquier reivindicación precedente para uso como un implante de liberación controlada, que comprende la etapa de mezclado, en cualquier orden:
 - (a) el poliéster termoplástico biodegradable;
 - (b) el líquido aprótico polar biocompatible; y
 - 40 (c) la buprenorfina;

en el que el mezclado se realiza durante un periodo suficiente de tiempo efectivo para formar la composición que fluye para uso como un implante de liberación controlada.
- 45 15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el poliéster termoplástico biodegradable y el líquido aprótico polar biocompatible se mezclan juntos para formar una mezcla, que luego se mezcla con la buprenorfina para formar la composición que fluye.
16. Un kit que comprende:

(a) una primera jeringa que comprende una composición que comprende un poliéster termoplástico biodegradable y un líquido aprótico polar biocompatible; y

(b) una segunda jeringa que comprende buprenorfina; en el que las jeringas se pueden conectar directamente entre si para formar la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

- 5 17. Un kit que comprende una única jeringa que comprende una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13.
18. Una composición que fluye inyectable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para uso en el alivio del dolor.
19. Una composición que fluye inyectable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para uso en el tratamiento de dependencia opiode.
- 10 20. La composición para el uso de la reivindicación 18 o reivindicación 19, en la que el implante biodegradable suministra una dosificación terapéuticamente efectiva de la buprenorfina desde 0.1 hasta 10 miligramos (mg) o 1 a 5 miligramos (mg) por día.
- 15 21. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en la que la dosificación alcanza un nivel terapéuticamente efectivo de la buprenorfina dentro de un día después de administración del implante; y en el que la dosificación terapéuticamente efectiva de la buprenorfina se suministra durante por lo menos 15 días después de administración del implante, o durante por lo menos 30 días después de administración del implante, o durante por lo menos 45 días después de administración del implante, o durante por lo menos 60 días después de administración del implante.
- 20 22. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, en la que la composición se administra por vía subcutánea.

Figura 1. Liberación de buprenorfina después de inyección subcutánea de formulaciones de clorhidrato de buprenorfina ATRIGEL™ en ratas

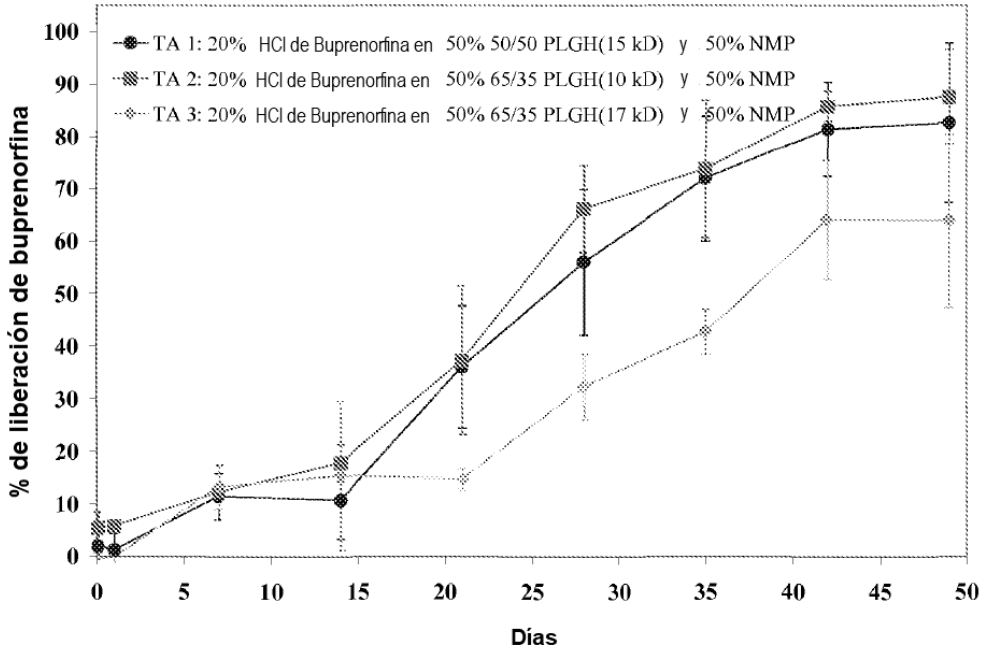


Figura 2. Liberación de buprenorfina después de inyección subcutánea de formulaciones de base libre de buprenorfina ATRIGEL™ en ratas

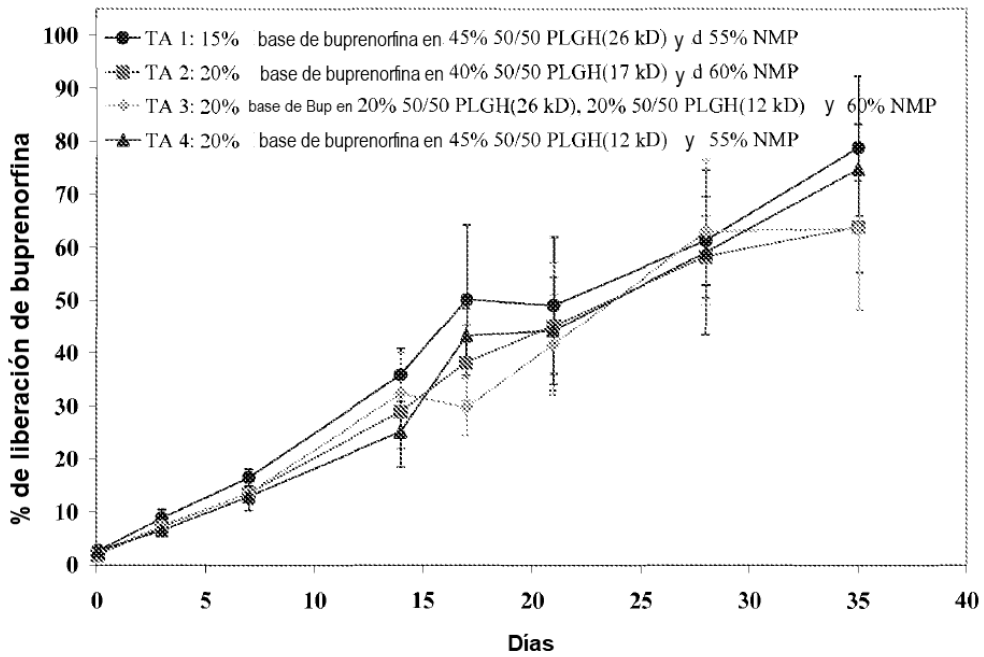


Figura 3. Niveles de buprenorfina en plasma después de inyección subcutánea de formulaciones de base libre de buprenorfina ATRIGEL™ en ratas

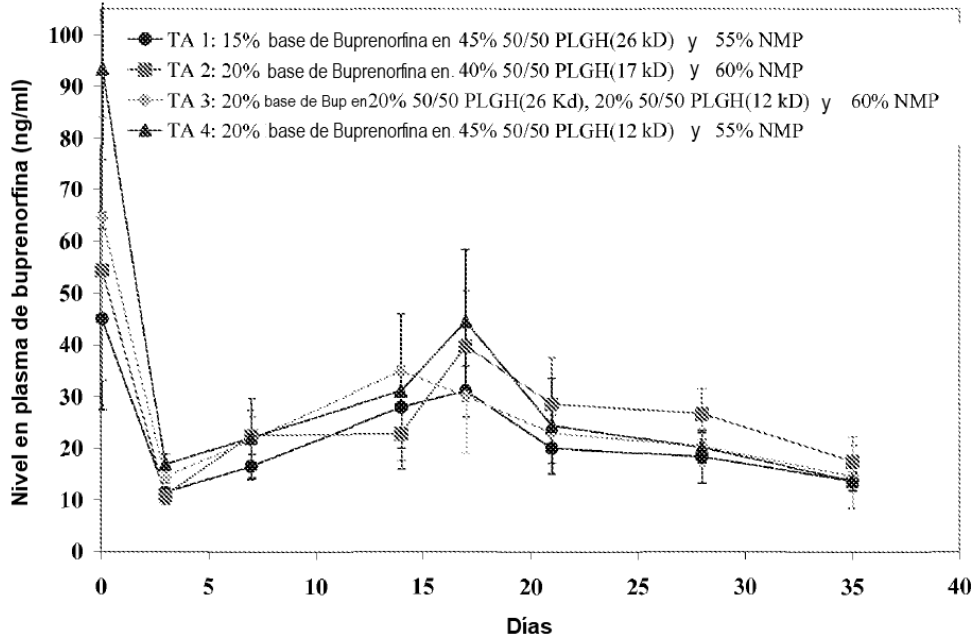


Figura 4. Niveles promedio de buprenorfina en plasma después de inyección subcutánea de formulaciones de clorhidrato de buprenorfina ATRIGEL™ en Beagles

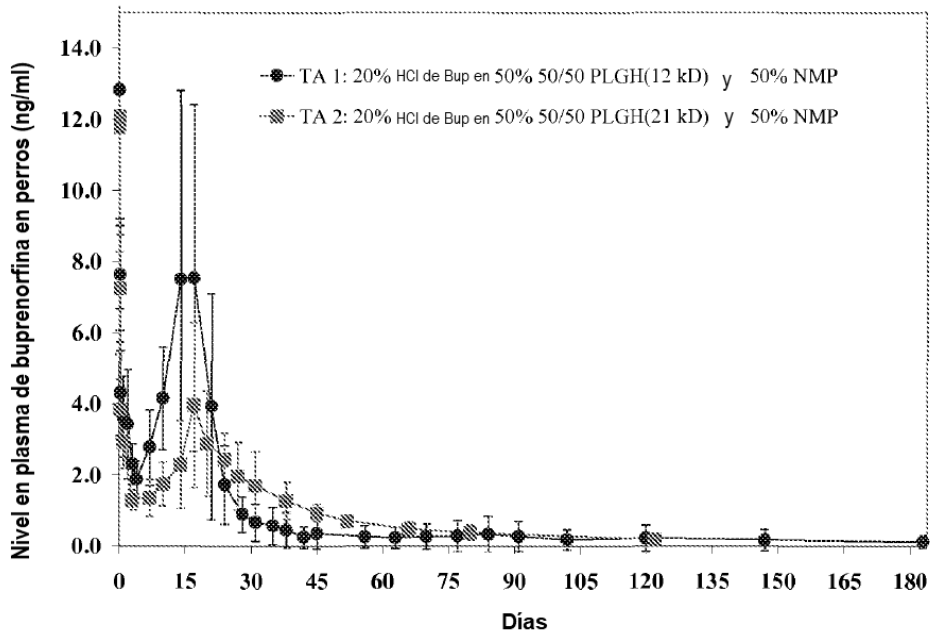


Figura 5. Niveles promedio de buprenorfina en plasma después de inyección subcutánea de formulaciones de base libre de buprenorfina ATRIGEL™ en Beagles

