

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 999**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2003 E 12193435 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2561860**

54 Título: **Dispositivo polimérico implantable para la liberación sostenida de buprenorfina**

30 Prioridad:

31.05.2002 US 384733 P

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

30.04.2018

73 Titular/es:

**TITAN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
400 Oyster Point Blvd., Suite 505
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**PATEL, RAJESH A y
BUCALO, LOUIS R**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 665 999 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

Dispositivo polimérico implantable para la liberación sostenida de buprenorfina

5 **Campo técnico**

La invención proporciona un dispositivo polimérico no bioerosionable para la implantación subcutánea y la liberación sostenida de buprenorfina para su uso en el tratamiento de la adicción a opiáceos.

10 **Antecedentes de la invención**

La buprenorfina, un opiáceo semisintético clasificado como "agonista parcial" se comporta de manera muy similar a agonistas mu clásicos como la morfina, que ejerce un efecto analgésico a través de la afinidad de alta afinidad a los receptores opioides de la subclase mu en el sistema nervioso central.

15 La buprenorfina se ha utilizado como analgésico para el tratamiento del dolor moderado a intenso en pacientes con cáncer postoperatorio. Las dosis terapéuticas administradas por vía intravenosa e intramuscular varían de 0,3 a 0,6 mg. La buprenorfina produce efectos similares a la morfina, pero es 25-40 veces más potente y tiene un índice terapéutico grande. La buprenorfina estimula los receptores opioides mu en el cerebro y produce efectos asociados a otros agonistas mu, como la morfina. Dichos efectos incluyen analgesia, euforia, sedación y depresión respiratoria. Por este motivo, las formulaciones orales de buprenorfina tienen el potencial de uso indebido (es decir, desviación con fines recreativos en lugar de terapéuticos), lo que las hace inadecuadas para su uso como medicamento para llevarse a casa.

25 Muchos pacientes con dolor crónico requieren una dosificación continua a largo plazo con analgésicos opiáceos. El tratamiento eficaz a menudo requiere la ingestión de múltiples comprimidos al día. El cumplimiento de este esquema de dosificación a menudo es deficiente. Además, la administración enteral de fármacos es poco tolerada o está prohibida en pacientes con indicaciones particulares, algunos analgésicos opiáceos son caros, engorrosos y dependen de la disponibilidad de refrigeración, catéteres, bombas y personal capacitado. Además, las preocupaciones sobre el desvío de drogas para su uso ilícito a menudo limitan la disponibilidad de analgésicos opiáceos. Se ha desarrollado un comprimido oral que contiene una combinación de buprenorfina y naloxona, un antagonista del receptor opioide, para abordar este problema (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 4.935.428). Si un adicto a opiáceos intenta abusar del comprimido de combinación disolviéndolo e inyectándolo por vía intravenosa, se producirán síntomas de abstinencia desagradables provocados por el componente de naloxona. Sin embargo, los antagonistas opiáceos como la naloxona pueden reducir la efectividad analgésica de la buprenorfina para aquellos que la utilizan terapéuticamente para el alivio del dolor y dichos antagonistas pueden causar efectos secundarios indeseables. Por lo tanto, existe una necesidad de una formulación de buprenorfina mejorada que sea administrable para aquellos que necesitan analgesia pero que proporcione un menor potencial de abuso.

40 La buprenorfina también se ha estudiado como un tratamiento para la adicción a la heroína y otros opiáceos. La adicción a opiáceos es un problema social importante en todo el mundo. El programa de tratamiento general para dicha adicción incluye la incorporación de un sustituto del fármaco, por ejemplo, metadona, en una formulación oral para administración al adicto a la droga. Normalmente, dichos sustitutos del fármaco funcionan al unirse a receptores específicos para la droga de abuso. La efectividad de dicho tratamiento depende en gran parte del cumplimiento de un programa de tratamiento establecido. A menudo, el cumplimiento deficiente con los regímenes de dosificación complica el tratamiento. Además, el coste de dicha terapia es significativo, con una gran parte del coste que está relacionado con visitas clínicas frecuentes y el control de pruebas de orina para asegurar el cumplimiento de la dosificación del medicamento, así como los costes de farmacia relacionados con la dispensación de metadona. Otro problema con las formas de dosificación oral tales como polvos o comprimidos es que pueden disolverse en agua y concentrarse para proporcionar una solución que puede ser inyectada por el adicto en lugar de la droga de abuso. Un medio para la administración continua a largo plazo de un fármaco adecuado para el tratamiento de la dependencia de opiáceos en una forma que no esté sujeta a un posible abuso, reduciría significativamente los problemas de cumplimiento encontrados en los programas de tratamiento de adicción a las drogas.

Los efectos únicos y la farmacología de la buprenorfina la convierten en una opción de tratamiento clínicamente atractiva para la dependencia de opiáceos. Por ejemplo, la buprenorfina produce menos euforia que la morfina y la heroína. Cuando se compara con otros opiáceos, también causa un grado de sedación significativamente menor. Además, los estudios de dependencia directa han mostrado poca dependencia física al retirar el fármaco.

65 Patel, R. (Implantes de buprenorfina: tratamiento novedoso para la dependencia de opiáceos. Presentación del póster - Congreso Farmacéutico de las Américas, 24-29 de marzo de 2001) describe un estudio de liberación de fármaco *in vivo* en perros beagle utilizando un implante de buprenorfina. Pontani, R. B., et al. (Sistema de administración de buprenorfina de acción prolongada, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1983, Vol 18 (3), páginas 471-474) describe gránulos de buprenorfina para la implantación subcutánea en ratas.

Existe una necesidad de una formulación de buprenorfina, adecuada para la administración continua a largo plazo, que mejore el cumplimiento tanto para el alivio del dolor como para los regímenes de tratamiento de dependencia a las drogas. También existe la necesidad de una formulación de buprenorfina que reduzca el potencial de abuso y en la que no sea necesaria la adición de un antagonista como la naloxona.

5

Breve resumen de la invención

La invención proporciona buprenorfina para su uso en un método para tratar la adicción a opiáceos en un ser humano, en el que se proporciona buprenorfina en al menos un dispositivo implantable que comprende buprenorfina y una matriz polimérica no erosionable biocompatible que comprende copolímero de acetato de vinilo (EVA) que comprende aproximadamente el 33 % en peso de acetato de vinilo, en el que dicha buprenorfina está encapsulada dentro de dicha matriz,

en el que dicho dispositivo implantable comprende al menos aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 75 % de buprenorfina, y

en el que cuando dicho dispositivo o dispositivos implantables se implantan por vía subcutánea en dicho ser humano, dicha buprenorfina se libera continuamente *in vivo* a través de poros que se abren a la superficie de dicha matriz a una velocidad que da como resultado un nivel de buprenorfina en plasma en estado estacionario de al menos 0,1 ng/ml a 1 ng/ml, durante al menos 3 meses.

La invención también proporciona buprenorfina para su uso en un método para tratar la adicción a opiáceos en un ser humano como se describe anteriormente, en el que el dispositivo implantable se produce mediante un proceso de extrusión.

La invención también proporciona buprenorfina para su uso en un método para tratar la adicción a opiáceos en un ser humano como se describe anteriormente, en el que cualquiera de los dispositivos implantables puede comprender dimensiones de 2 a 3 mm de diámetro y de 2 a 3 cm de longitud, o puede comprender dimensiones de 2,4 mm de diámetro y 2,6 cm de longitud.

La invención también proporciona buprenorfina para su uso como se ha descrito anteriormente, en la que cualquiera de los dispositivos implantables puede liberar aproximadamente 1 mg de buprenorfina al día *in vitro* en lauril (dodecil) sulfato de sodio al 0,5 % (SDS) a 37 °C.

La divulgación, que no forma parte de la presente invención, proporciona composiciones (es decir, dispositivos poliméricos implantables), métodos y kits para el tratamiento de la adicción a opiáceos y el dolor.

En un aspecto, la divulgación, que no forma parte de la presente invención, proporciona un dispositivo implantable para tratar la adicción a opiáceos, que comprende buprenorfina y una matriz polimérica biocompatible no erosionable, en el que dicha buprenorfina está encapsulada dentro de dicha matriz, y en la que dicho dispositivo implantable se implanta subcutáneamente en un mamífero, dicha buprenorfina se libera continuamente *in vivo* durante un período de tiempo sostenido a través de poros que se abren a la superficie de dicha matriz a una velocidad que da como resultado un nivel de buprenorfina en plasma en estado estacionario de al menos aproximadamente 0,1 ng/ml, normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 70 ng/ml. En algunos aspectos, el nivel de buprenorfina en plasma en estado estacionario es de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 ng/ml. En otros aspectos, el nivel de buprenorfina en plasma en estado estacionario es de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 ng/ml. En algunos aspectos, la matriz polimérica comprende copolímero de etileno y acetato de vinilo (EVA). En algunos aspectos en los que el dispositivo implantable comprende EVA, el contenido de acetato de vinilo es de aproximadamente el 33 % en peso. Los dispositivos implantables comprenden generalmente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 85 %, a menudo de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 75 % de buprenorfina. En un aspecto, el dispositivo implantable comprende aproximadamente el 50 % de buprenorfina. En otro aspecto, el dispositivo implantable comprende aproximadamente el 75 % de buprenorfina. En varios aspectos, el período de tiempo sostenido para la liberación de buprenorfina es de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 1 año, o más, por ejemplo, de al menos aproximadamente 3, 6, 9 o 12 meses. En algunos aspectos, el dispositivo implantable para el tratamiento de la adicción a opiáceos se produce mediante un proceso de extrusión. En un aspecto, los dispositivos extruidos comprenden dimensiones de aproximadamente 2,4 mm de diámetro y de aproximadamente 2,6 cm de longitud. En otros aspectos, los dispositivos extruidos comprenden dimensiones de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 mm de diámetro y de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 cm de longitud. En aspectos adicionales, los dispositivos extruidos comprenden dimensiones de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7 mm de diámetro y de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 cm de longitud. En algunos aspectos en los que los dispositivos extruidos comprenden dimensiones de aproximadamente 2,4 mm de diámetro y de aproximadamente 2,6 cm de longitud, los dispositivos liberan cada uno aproximadamente 1 mg de buprenorfina al día *in vitro*.

En otro aspecto, la divulgación, que no forma parte de la presente invención, proporciona un dispositivo implantable para tratar el dolor, que comprende buprenorfina y una matriz polimérica biocompatible no erosionable, en el que dicha buprenorfina está encapsulada dentro de dicha matriz, y en la que dicho dispositivo implantable se implanta

por vía subcutánea en un mamífero, dicha buprenorfina se libera continuamente *in vivo* durante un período de tiempo sostenido a través de poros que se abren a la superficie de dicha matriz a una velocidad en estado estacionario de al menos aproximadamente 0,1 mg al día, generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg al día. En algunos aspectos, la velocidad de liberación de buprenorfina en estado estacionario es de aproximadamente 0,3 mg al día. En algunos aspectos, la matriz polimérica comprende EVA. En algunos aspectos en los que el dispositivo implantable comprende EVA, el contenido de acetato de vinilo es de aproximadamente el 33 % en peso. Los dispositivos implantables comprenden generalmente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 85 %, a menudo de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 75 % de buprenorfina. En un aspecto, el dispositivo implantable comprende aproximadamente el 50 % de buprenorfina. En otro aspecto, el dispositivo implantable comprende aproximadamente el 75 % de buprenorfina y aproximadamente el 25 % de EVA. En varios aspectos, el período de tiempo sostenido para la liberación de buprenorfina es de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 1 año, o más, por ejemplo, de al menos aproximadamente 3, 6, 9 o 12 meses. En algún aspecto, el dispositivo implantable para el tratamiento del dolor se produce mediante un proceso de extrusión. En un aspecto, los dispositivos extruidos comprenden dimensiones de aproximadamente 2,4 mm de diámetro y de aproximadamente 2,6 cm de longitud. En otros aspectos, los dispositivos extruidos comprenden dimensiones de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 mm de diámetro y de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 cm de longitud. En aspectos adicionales, los dispositivos extruidos comprenden dimensiones de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7 mm de diámetro y de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 cm de longitud. En algunos aspectos en los que los dispositivos extruidos comprenden dimensiones de aproximadamente 2,4 mm de diámetro y de aproximadamente 2,6 cm de longitud, los dispositivos liberan cada uno aproximadamente 1 mg de buprenorfina al día *in vitro*.

En un aspecto, la divulgación, que no forma parte de la presente invención, proporciona un método para el tratamiento de la adicción a opiáceos, que comprende administrar al menos un dispositivo implantable para el tratamiento de la adicción a opiáceos, como se describe anteriormente, por vía subcutánea, en el que cada uno de dicho al menos un dispositivo implantable comprende buprenorfina encapsulada dentro de una matriz polimérica biocompatible no erosionable, en la que dicha buprenorfina se libera continuamente *in vivo* durante un período de tiempo sostenido a través de poros que se abren a la superficie de dicha matriz a una velocidad que da como resultado un nivel de buprenorfina en plasma en estado estacionario de al menos aproximadamente 0,1 ng/ml, generalmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 70 ng/ml. En algún aspecto, el nivel de buprenorfina en plasma en estado estacionario es de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 ng/ml. En otros aspectos, el nivel de buprenorfina en plasma en estado estacionario es de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 ng/ml. En un aspecto, el método incluye una multiplicidad de dispositivos implantables individuales, en el que la combinación de los dispositivos implantables libera continuamente buprenorfina *in vivo* durante un período de tiempo sostenido a una velocidad en estado estacionario que da como resultado un nivel de buprenorfina en plasma de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 70, aproximadamente 1 a aproximadamente 10, o aproximadamente 1 a aproximadamente 6 ng/ml. En algunos aspectos, la matriz polimérica comprende EVA. En un aspecto, los dispositivos implantables comprenden aproximadamente el 75 % de buprenorfina y aproximadamente el 25 % de EVA. En otro aspecto, los dispositivos implantables comprenden aproximadamente el 50 % de buprenorfina. En algunos aspectos en los que los dispositivos implantables comprenden EVA, el contenido de acetato de vinilo es de aproximadamente el 33 % en peso. En varios aspectos, el período de tiempo sostenido para la liberación de buprenorfina es de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 1 año, o más, por ejemplo, de al menos aproximadamente 3, 6, 9 o 12 meses. En algunos aspectos, los dispositivos implantables para el tratamiento de la adicción a opiáceos se producen mediante un proceso de extrusión. En un aspecto, los dispositivos extruidos comprenden dimensiones de aproximadamente 2,4 mm de diámetro y de aproximadamente 2,6 cm de longitud. En otros aspectos, los dispositivos extruidos comprenden dimensiones de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 mm de diámetro y de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 cm de longitud. En aspectos adicionales, los dispositivos extruidos comprenden dimensiones de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7 mm de diámetro y de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 cm de longitud. En algunos aspectos en los que los dispositivos extruidos comprenden dimensiones de aproximadamente 2,4 mm de diámetro y de aproximadamente 2,6 cm de longitud, los dispositivos liberan cada uno aproximadamente 1 mg de buprenorfina al día *in vitro*. En los métodos de la divulgación, que no forman parte de la presente invención, los dispositivos implantables se administran por implantación subcutánea. En varios aspectos, los dispositivos se implantan por vía subcutánea en un sitio seleccionado del grupo que consiste en la parte superior del brazo, la espalda y el abdomen.

En otro aspecto, la divulgación, que no forma parte de la presente invención, proporciona un método para el tratamiento del dolor, que comprende administrar al menos un dispositivo implantable para el tratamiento del dolor, como se ha descrito anteriormente, por vía subcutánea, en el que cada uno de dichos al menos un dispositivo implantable comprende buprenorfina encapsulada dentro de una matriz polimérica biocompatible no erosionable, en el que dicha buprenorfina se libera continuamente *in vivo* durante un período de tiempo sostenido a través de poros que se abren a la superficie de dicha matriz a una velocidad en estado estacionario de al menos aproximadamente 0,1 mg al día, a menudo en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 mg al día. En algunos aspectos, la velocidad de liberación de buprenorfina en estado estacionario es de aproximadamente 0,3 mg al día. En un aspecto, el método incluye una multiplicidad de dispositivos implantables individuales, en el que la combinación de los dispositivos implantables libera continuamente buprenorfina *in vivo* durante un período de tiempo sostenido a una velocidad en estado estacionario

de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1, o de aproximadamente 0,3 mg al día. En algunos aspectos, la matriz polimérica comprende EVA. En un aspecto, los dispositivos implantables comprenden aproximadamente el 75 % de buprenorfina y aproximadamente el 25 % de EVA. En otro aspecto, los dispositivos implantables comprenden aproximadamente el 50 % de buprenorfina. En algunos aspectos en los que los dispositivos implantables comprenden EVA, el contenido de acetato de vinilo es de aproximadamente el 33 % en peso. En varios aspectos, el período de tiempo sostenido para la liberación de buprenorfina es de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 1 año, o más, por ejemplo, de al menos aproximadamente 3, 6, 9 o 12 meses. En algunos aspectos, los dispositivos implantables para el tratamiento del dolor se producen mediante un proceso de extrusión. En los métodos de la divulgación, que no forman parte de la presente invención, los dispositivos implantables se administran por implantación subcutánea. En varios aspectos, los dispositivos se implantan por vía subcutánea en un sitio seleccionado del grupo que consiste en la parte superior del brazo, la espalda y el abdomen.

En un aspecto, la divulgación, que no forma parte de la presente invención, proporciona un kit para su uso en el tratamiento de la adicción a opiáceos, que comprende al menos un dispositivo implantable para el tratamiento de la adicción a opiáceos, como se ha descrito anteriormente, que comprende buprenorfina encapsulada dentro de una matriz polimérica no erosionable biocompatible, en el que cuando dicho al menos un dispositivo implantable se implanta por vía subcutánea en un mamífero, dicha buprenorfina se libera continuamente *in vivo* durante un período de tiempo sostenido a través de poros que se abren a la superficie de dicha matriz a una velocidad que da como resultado un nivel en plasma en estado estacionario de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 70 ng/ml, e instrucciones de uso. En algunos aspectos, el nivel en plasma en estado estacionario es de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 ng/ml. En otros aspectos, el nivel en plasma en estado estacionario es de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 ng/ml. En algunos aspectos, los kits incluyen una multiplicidad de dispositivos implantables individuales, en los que cuando dicha multiplicidad de dispositivos se implanta por vía subcutánea en un mamífero, la combinación de los dispositivos implantables libera continuamente buprenorfina *in vivo* durante un período de tiempo sostenido a una velocidad que da como resultado un nivel en plasma en estado estacionario de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 70, a menudo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10, más a menudo de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 ng/ml. En un aspecto, cada uno de los dispositivos implantables individuales libera buprenorfina a una velocidad de aproximadamente 1 mg al día *in vitro*. En algunos aspectos, la matriz polimérica comprende EVA. En diversos aspectos, los dispositivos implantables comprenden de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 85 % de buprenorfina. En algunos aspectos en los que los dispositivos implantables comprenden EVA, el contenido de acetato de vinilo es de aproximadamente el 33 % en peso.

En otro aspecto, la divulgación, que no forma parte de la presente invención, proporciona un kit para su uso en el tratamiento del dolor, que comprende al menos un dispositivo implantable para el tratamiento del dolor, como se ha descrito anteriormente, que comprende buprenorfina encapsulada dentro de una matriz polimérica no erosionable biocompatible, en el que cuando dicho al menos un dispositivo implantable se implanta por vía subcutánea en un mamífero, dicha buprenorfina se libera continuamente *in vivo* durante un período de tiempo sostenido a través de poros que se abren a la superficie a una velocidad constante de al menos aproximadamente 0,1 mg al día, generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 mg al día, e instrucciones de uso. En un aspecto, la velocidad de liberación de buprenorfina en estado estacionario es de aproximadamente 0,3 mg al día. En algunos aspectos, los kits incluyen una multiplicidad de dispositivos implantables individuales, en los que cuando dicha multiplicidad de dispositivos se implanta por vía subcutánea en un mamífero, la combinación de los dispositivos implantables libera continuamente buprenorfina *in vivo* durante un período de tiempo sostenido a una velocidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5, de 0,2 a aproximadamente 1, o de aproximadamente 0,3 mg al día. En algunos aspectos, la matriz polimérica comprende EVA. En diversos aspectos, los dispositivos implantables comprenden de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 85 % de buprenorfina. En algunos aspectos en los que los dispositivos implantables comprenden EVA, el contenido de acetato de vinilo es de aproximadamente el 33 % en peso.

Breve descripción de los dibujos

La **Fig. 1** representa la liberación *in vitro* de buprenorfina a lo largo del tiempo a partir de una única varilla extruida irradiada que contiene el 75 % de HCl de buprenorfina y el 25 % de EVA (33 % de acetato de vinilo). La Fig. 1A muestra la liberación acumulativa promedio de HCl de buprenorfina en SDS al 0,5 % a 37 °C. La Fig. 1B muestra la liberación diaria promedio de HCl de buprenorfina en SDS al 0,5 % a 37 °C.

La **Fig. 2** representa la liberación *in vivo* de buprenorfina de dispositivos de la divulgación implantados por vía subcutánea en perros durante 84 días. Se implantaron en cada perro dos dispositivos, cada uno con unas dimensiones de aproximadamente 2,6 cm de longitud y aproximadamente 2 mm de diámetro, y que contenían el 75 % de HCl de buprenorfina y el 25 % de EVA (33 % de acetato de vinilo).

La **Fig. 3** representa la liberación *in vivo* de buprenorfina cuando se implantaron 8, 16 o 24 dispositivos implantables por vía subcutánea en perros durante 8 meses.

La **Fig. 4** representa la concentración plasmática en estado estacionario de buprenorfina alcanzada cuando se implantaron por vía subcutánea 2, 8, 16 o 24 dispositivos implantables en perros.

Descripción detallada de la invención

5 La divulgación proporciona un dispositivo polimérico biocompatible no erosionable que permite la liberación controlada y sostenida de buprenorfina durante períodos de tiempo prolongados cuando se implanta por vía subcutánea en un individuo que necesita tratamiento.

10 La liberación continua de un compuesto *in vivo* durante un período prolongado se puede lograr mediante la implantación de un dispositivo que contiene el compuesto encapsulado en una matriz polimérica no erosionable. Ejemplos de dispositivos poliméricos implantables no erosionables para la liberación continua de fármacos se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. n.º 4.883.666, 5.114.719 y 5.601.835. Los dispositivos implantables mejoran el cumplimiento de los regímenes de dosificación de fármacos, debido a la liberación continua del fármaco desde la matriz polimérica, y reducen el potencial de abuso ya que dichos dispositivos no están tan sujetos a desviación como otras formulaciones, tales como, por ejemplo, formas de dosificación oral.

15 La implantación del dispositivo y la liberación prolongada de la buprenorfina limita o previene el desvío del medicamento a usuarios no intencionados y mejora el cumplimiento de los regímenes de dosificación, eliminando la necesidad de inyecciones repetidas o la ingestión de píldoras o comprimidos. Un dispositivo de liberación sostenida implantable de acuerdo con la presente divulgación también permite alcanzar niveles más constantes de buprenorfina en la sangre que las formas de dosificación inyectables u orales, minimizando así los efectos secundarios.

20 Los vehículos anteriores para la administración a largo plazo de buprenorfina incluyen polímeros biodegradables (patente de Estados Unidos n.º 5.486.362). Sin embargo, en contraste con los dispositivos poliméricos de la presente divulgación, dichos polímeros no liberan compuestos a velocidades lineales durante períodos de tiempo prolongados de varios meses o más, porque los canales se forman en la matriz a medida que se erosiona, dando como resultado velocidades de liberación incrementadas a lo largo del tiempo. La presente divulgación incluye un polímero biodegradable no erosionable que exhibe una cinética de liberación generalmente lineal para la buprenorfina *in vivo*, después de un estallido inicial.

30 Dispositivos poliméricos implantables para el tratamiento de la adicción a opiáceos o el dolor

La divulgación, que no forma parte de la presente invención, incluye dispositivos implantables para el tratamiento de la adicción a opiáceos o el dolor, que incluye buprenorfina encapsulada en una matriz polimérica no erosionable. Como se usa en este documento, "buprenorfina" se refiere a base libre de buprenorfina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, tales como HCl de buprenorfina, y norbuprenorfina. La incorporación de buprenorfina en la matriz polimérica provoca la formación de una serie de canales y poros de interconexión que son accesibles a la superficie para la liberación del fármaco. Cuando sea apropiado, se coloca un recubrimiento que es impermeable al medicamento sobre al menos una parte del dispositivo para regular adicionalmente la velocidad de liberación. Cuando se implantan por vía subcutánea, los dispositivos de la divulgación liberan continuamente buprenorfina durante un período de tiempo prolongado con una velocidad de liberación de orden pseudo cero o próximo a cero. Después de un estallido inicial tras la implantación, las tasas de liberación normalmente están dentro de aproximadamente el 10-20 % del promedio del estado estacionario. En algunos aspectos, el estallido inicial de buprenorfina liberada *in vivo* después de la implantación se reduce o se minimiza prelavando los dispositivos implantables antes de la implantación para eliminar la buprenorfina de la superficie. El prelavado puede realizarse en cualquier solución en la que la buprenorfina sea soluble, por ejemplo, 30 minutos en etanol o solución salina normal.

50 Tal como se usa en la presente memoria, "matriz no erosionable" se refiere a un vehículo polimérico que es suficientemente resistente a la destrucción química y/o física por el entorno de uso de manera que la matriz permanece esencialmente intacta durante todo el período de liberación. El polímero generalmente es hidrófobo de modo que conserva su integridad durante un período de tiempo adecuado cuando se coloca en un entorno acuoso, tal como el cuerpo de un mamífero, y es suficientemente estable para almacenarse durante un período prolongado antes de su uso. El polímero ideal también debe ser fuerte, pero lo suficientemente flexible para que no se desintegre ni se fragmente durante el uso. Las matrices no erosionables permanecen intactas *in vivo* durante largos períodos de tiempo, generalmente meses o años. Las moléculas de fármaco encapsuladas en la matriz se liberan a lo largo del tiempo a través de la difusión a través de canales y poros de una manera sostenida y predecible. La velocidad de liberación puede alterarse modificando el porcentaje de carga de fármaco, la porosidad de la matriz, la estructura del dispositivo implantable o la hidrofobicidad de la matriz, o añadiendo un recubrimiento hidrófobo al exterior del dispositivo implantable.

60 Como matriz polimérica se utiliza copolímero de etileno y acetato de vinilo (EVA). Ejemplos de otros materiales incluyen silicona, hidrogeles tales como poli (alcohol vinílico) reticulado y poli (hidroxi etilmetacrilato), acetatos de celulosa sustituidos con acilo y derivados alquílicos de los mismos, copolímeros de alquilen-acetato de vinilo parcial y completamente hidrolizados, cloruro de polivinilo no plastificado, homo- y copolímeros de acetato de polivinilo, poliésteres reticulados de ácido acrílico y/o ácido metacrílico, éteres de polivinilalquilo, fluoruro de polivinilo, policarbonato, poliuretano, poliamida, polisulfonas, copolímeros de estireno-acrilonitrilo, poli (óxido de etileno) reticulado, poli (alquilenos), poli (vinil imidazol), poli (ésteres), poli (tereftalato de etileno), polifosfazenos y

poliolefinas clorosulfonadas, y combinaciones de los mismos.

Los dispositivos implantables de la divulgación, que no forman parte de la presente invención, normalmente se formulan con cargas de buprenorfina de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 85 %. A menudo, los dispositivos incluyen de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 75 % de buprenorfina. Los dispositivos a veces se formulan como composiciones que incluyen aproximadamente el 75 % de buprenorfina y aproximadamente el 25 % de EVA (33 % de acetato de vinilo). En diversas realizaciones, los dispositivos incluyen cualquiera de al menos aproximadamente el 10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 u 85 % de buprenorfina. Los dispositivos se pueden producir usando un proceso de extrusión, en el que el EVA molido se mezcla con buprenorfina, se funde y se extruye en estructuras con forma de varilla. Las varillas se cortan en dispositivos implantables individuales de la longitud deseada, se envasan y se esterilizan antes de su uso. Otros métodos para encapsular compuestos terapéuticos en matrices poliméricas implantables no erosionables son bien conocidos por los expertos en la técnica. Dichos métodos incluyen, por ejemplo, moldeo con disolvente (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 4.883.666, 5.114.719 y 5.601.835). Un experto en la técnica será capaz de determinar fácilmente un método apropiado para preparar dicho dispositivo implantable, dependiendo de la forma, tamaño, carga del fármaco y cinética de liberación deseada para un tipo particular de paciente o indicación clínica.

Los dispositivos de la divulgación, que no forman parte de la presente invención, son adecuados para la liberación sostenida de buprenorfina para el tratamiento de la adicción a opiáceos o el dolor. Como se usa en el presente documento, "liberación sostenida" se refiere a la liberación de buprenorfina de manera que la concentración en sangre permanece dentro del intervalo terapéutico pero por debajo de los niveles tóxicos durante un período prolongado. Los dispositivos de la divulgación generalmente exhiben farmacocinética de orden cercano a cero *in vivo*, similar a la cinética lograda con un goteo intravenoso, pero sin la necesidad de equipo médico externo y personal asociado a los métodos intravenosos. Generalmente, después de la implantación, los dispositivos liberan cantidades terapéuticamente efectivas de buprenorfina durante períodos de varios meses hasta un año o más. A menudo, la duración de la implantación, con la liberación continua de buprenorfina, es de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 2 años, de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 1 año, de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 9 meses, o de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 6 meses. En diversos aspectos, las cantidades terapéuticamente eficaces de buprenorfina se liberan durante al menos aproximadamente 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 o 24 meses.

Se pueden usar múltiples dispositivos implantables, o se puede modificar el tamaño y la forma de los dispositivos, para lograr una dosificación total deseada. Los dispositivos implantables a menudo son de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10, más a menudo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5, con mayor frecuencia de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 cm de longitud, y a menudo son de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7, más a menudo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5, con mayor frecuencia de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 mm de diámetro. La velocidad de liberación de los dispositivos implantables también se puede modificar cambiando el contenido de acetato de vinilo en la matriz de polímero EVA. El contenido de acetato de vinilo en la divulgación, que no forma parte de la presente invención, a menudo es de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 40, más a menudo de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 35, lo más a menudo de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 35 % en peso.

La tasa de dosificación deseada dependerá de factores tales como la afección subyacente para la cual se administra la buprenorfina y la fisiología de un paciente en particular, pero los médicos podrán determinarla fácilmente. Para el tratamiento de la adicción a opiáceos, la buprenorfina se libera deseablemente a una velocidad que mantiene los niveles plasmáticos del fármaco a un nivel terapéuticamente eficaz. A menudo, un nivel plasmático deseable de buprenorfina para el tratamiento de la adicción a opiáceos está en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 70 ng/ml, más frecuentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 ng/ml, lo más a menudo de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 ng/ml. En varios aspectos para el tratamiento de la adicción a opiáceos, la buprenorfina se libera de uno o más dispositivos *in vivo* a una velocidad que da como resultado un nivel en plasma de al menos aproximadamente 0,1, 0,5, 1,2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 15, 25, 50 o 70 ng/ml. Para el tratamiento del dolor, una cantidad terapéuticamente eficaz de buprenorfina normalmente es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg/día, a veces de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 mg/día, y a menudo de aproximadamente 0,3 mg/día, pero puede modificarse dependiendo de la naturaleza de la afección dolorosa que se está tratando y del paciente particular involucrado. En varios aspectos para el tratamiento del dolor, se usan uno o más dispositivos que son capaces de liberar al menos aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 2, 3, 4 o 5 mg/día *in vivo* o *in vitro*. Como se usa en el presente documento, "cantidad terapéuticamente efectiva" o "nivel terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de buprenorfina que producirá un resultado terapéutico deseado (es decir, reducción de la autoadministración de fármacos no recetados, o alivio analgésico del dolor).

Métodos de la divulgación

La divulgación, que no forma parte de la presente invención, proporciona métodos para el tratamiento de la adicción a opiáceos y el dolor. Los métodos de la divulgación incluyen la administración subcutánea de uno o más dispositivos implantables poliméricos que incluyen buprenorfina encapsulada dentro de una matriz polimérica no erosionable biocompatible tal como EVA, y liberación de buprenorfina de una manera controlada durante un período

de tiempo prolongado a través de múltiples poros que se abren a la superficie de los dispositivos implantables. A menudo, los dispositivos implantables se producen a través de un proceso de extrusión, como se ha descrito anteriormente.

- 5 Los dispositivos implantables se administran por implantación subcutánea a un individuo que necesita tratamiento. Tal como se usa en el presente documento, "individuo" se refiere a un ser humano que necesita tratamiento para la adicción a opiáceos o el dolor. Generalmente, los dispositivos implantables se administran por implantación subcutánea en sitios en la parte superior del brazo, la espalda o el abdomen de un individuo. Otros sitios adecuados para la administración pueden ser determinados fácilmente por un profesional médico. Se pueden administrar múltiples dispositivos implantables para lograr una dosificación deseada para el tratamiento.

Normalmente, en un método para el tratamiento de adicción a opiáceos, se administran un dispositivo o dispositivos implantables que liberarán buprenorfina a una velocidad que mantendrá un nivel plasmático terapéuticamente eficaz durante un período de tiempo prolongado de al menos aproximadamente 3 meses. Cuando se administran múltiples dispositivos, la combinación de los dispositivos libera buprenorfina a una velocidad que logrará un nivel plasmático terapéuticamente eficaz. Un nivel plasmático terapéuticamente eficaz para el tratamiento de la adicción a opiáceos a menudo es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 70 ng/ml, más a menudo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 ng/ml, lo más a menudo de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 ng/ml. A menudo, la liberación sostenida a esta velocidad de dosificación se produce durante aproximadamente 3 meses a aproximadamente 1 año o más (por ejemplo, al menos aproximadamente 3, 6, 9 o 12 meses). Como se usa en el presente documento, "adicción a opiáceos" o "dependencia de opiáceos" se refiere a la dependencia de un individuo a una sustancia opiácea que es tratable mediante la administración de una sustancia sustituta, tal como metadona o buprenorfina. Se anticipa que los dispositivos implantables de la divulgación aliviarán los problemas de cumplimiento y desviación encontrados con los regímenes de tratamiento con metadona tradicionales, como se ha descrito anteriormente.

Además, de acuerdo con la presente divulgación, que no forma parte de la presente invención, se proporciona un método para aliviar el dolor que incluye la administración subcutánea de un dispositivo polimérico implantable no erosionable que libera una cantidad analgésicamente eficaz de buprenorfina de manera controlada durante un período de tiempo prolongado, es decir, de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 1 año (por ejemplo, de al menos aproximadamente 3, 6, 9 o 12 meses) o más, a un individuo que padece dolor. Se selecciona un dispositivo implantable para un paciente o indicación de dolor particulares de modo que se libere continuamente una cantidad analgésicamente eficaz de buprenorfina. Como se usa en el presente documento, el término "cantidad analgésicamente eficaz" se refiere a una cantidad de buprenorfina suficiente para lograr una reducción o eliminación del dolor en un sujeto mamífero sin pérdida de conciencia. La eficacia de la analgesia proporcionada por una sustancia analgésica puede evaluarse por métodos que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 6.228.863 describe la evaluación mediante medición directa en pacientes humanos o mediante el uso de una o más medidas sustitutivas. La medición directa puede incluir la puntuación de un cuestionario analgésico presentado por los pacientes en tiempos en serie después de la administración de la sustancia analgésica. Las medidas sumarias de analgesia incluyen la suma de la diferencia de intensidad del dolor (SPID) y el alivio total del dolor (TOTPAR). Las medidas sustitutivas para determinar la efectividad analgésica en sujetos humanos incluyen la evaluación de la sedación, la frecuencia respiratoria y/o el tamaño de la pupila y la escala analógica visual para el efecto del fármaco. La efectividad de la analgesia también se puede evaluar usando modelos animales. Por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 4.599.342 describe un ensayo de ratón sobre placa caliente y un modelo de prueba de contorsión con fenilquinona para evaluar el grado de analgesia.

El método para aliviar el dolor según la presente divulgación, que no forma parte de la presente invención, es aplicable al tratamiento de todas las afecciones dolorosas que requieren administración continua de una sustancia analgésica, por ejemplo, dolor posoperatorio, dolor por cáncer, dolor artrítico, dolor lumbosacro, dolor musculoesquelético, dolor neuropático, etc. Sin embargo, esta lista no debe interpretarse como exhaustiva. Se contempla que el método de la divulgación mejorará el cumplimiento de los regímenes de dosificación para el alivio del dolor terapéutico, al tiempo que reduce la cantidad de sustancias opiáceas que están disponibles para el desvío por usuarios no previstos, es decir, adictos a las drogas. La liberación continua a largo plazo también debería reducir o eliminar los picos y valles de la concentración de analgésicos en sangre asociados a otras formulaciones tales como las formas de dosificación oral. Por lo general, la velocidad de liberación en estado estacionario de la buprenorfina utilizada para los métodos de alivio del dolor es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5, a veces de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente 1, y a menudo de aproximadamente 0,3 mg al día.

En cualquiera de los métodos anteriores, el período de tiempo durante el cual se administra continuamente buprenorfina puede extenderse mediante la reimplantación de dispositivos implantables adicionales en un individuo que recibe tratamiento antes o después de que los niveles plasmáticos de buprenorfina comiencen a disminuir, para mantener la buprenorfina al nivel en estado estacionario deseado.

Kits

La divulgación, que no forma parte de la presente invención, también proporciona kits para su uso en el tratamiento

de la adicción a opiáceos o el dolor. Los kits incluyen al menos un dispositivo implantable no erosionable del tipo descrito en la presente memoria, capaz de administrar niveles terapéuticos a largo plazo de buprenorfina, en un envase adecuado, junto con instrucciones que proporcionan información al usuario y/o proveedor de atención médica sobre la implantación subcutánea y uso del sistema para tratar la drogodependencia o el dolor. Los kits también pueden incluir bibliografía que describa el rendimiento de los dispositivos implantables de la divulgación. Los kits incluyen un sistema de administración, es decir, uno o una multiplicidad de dispositivos implantables, capaces de proporcionar una liberación sostenida de niveles terapéuticos de buprenorfina durante al menos aproximadamente 3 meses. Los kits para el tratamiento de la adicción a opiáceos normalmente contienen un sistema de administración polimérico no erosionable capaz de liberar continuamente buprenorfina a una velocidad suficiente para alcanzar un nivel plasmático terapéuticamente eficaz de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 70, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 ng/ml durante al menos aproximadamente 3 meses. Los kits para el tratamiento del dolor normalmente contienen un sistema de administración capaz de liberar una dosificación total continua analgésicamente eficaz de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1, o de aproximadamente 0,3 mg de buprenorfina al día durante al menos aproximadamente 3 meses. En los kits de la divulgación, los dispositivos implantables pueden precargarse en dispositivos tales como, por ejemplo, jeringas o trócares, que se pueden administrar mediante implantación subcutánea en pacientes.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar pero no a limitar la invención.

Ejemplo 1 - Materiales y métodos

Materiales

Se usaron los siguientes materiales:

- HCl de buprenorfina, 99,3 %, suministrado por Macfarlan Smith Limited, Wheatfield Road, Edimburgo, EH 11 2QA
- Base de buprenorfina, suministrada por Diosynth B.V. Vlijtseweg 130, 7317 AK Apeldoorn, Países Bajos
- HCl de buprenorfina, suministrado por Diosynth B.V. Vlijtseweg 130, 7317 AK Apeldoorn, Países Bajos
- Metanol-ChromAR, grado HPLC, suministrado por Mallinckrodt, St. Louis, MO
- Acetonitrilo, grado HPLC, suministrado por Mallinckrodt, St. Louis, MO
- Lauril sulfato de sodio, 99 %, suministrado por Sigma Chemicals, St. Louis, MO
- EVA, acetato de vinilo al 33 %, suministrado por Equistar Chemicals, LP, Houston, TX
- Bolsas Tower Plasti-Peel, Catálogo # 30307PN, suministradas por DRG Medical Packaging, Mundelein, IL

Preparación de dispositivos implantables

La buprenorfina está disponible en forma de sal (HCl) y como una base libre. El dispositivo implantable está destinado a liberar el fármaco durante un período de 3 meses o más, por lo que se realizaron estudios preliminares para seleccionar la forma de buprenorfina adecuada para la liberación sostenida. La buprenorfina se incorporó al 50 % de carga de fármaco en el copolímero, usando la forma de base libre y la sal de HCl. Se prepararon varillas extruidas y se realizaron evaluaciones comparativas *in vitro* para seleccionar la forma del fármaco, en base a los resultados de estos estudios.

Se prepararon dispositivos implantables usando un proceso de extrusión. Como resultado de los experimentos iniciales de carga con lactosa, se identificaron dos series de parámetros de extrusión que produjeron dispositivos implantables con un acabado exterior liso y un contenido de fármaco homogéneo. Los parámetros de extrusión fueron los siguientes:

Serie 1

| | |
|-----------------------|-----------------|
| Zona 1: | 210 °F (99 °C) |
| Zona 2: | 230 °F (110 °C) |
| Zona 3: | 210 °F (99 °C) |
| Troquel: | 214 °F (101 °C) |
| RPM: | 67 |
| Orificio del troquel: | 2,18 mm |

Los parámetros de la serie 1 se usaron para la preparación de barras que incorporan el 50 % de base libre de buprenorfina y sal de HCl.

Serie 2

| | |
|---------|-----------------|
| Zona 1: | 210 °F (99 °C) |
| Zona 2: | 230 °F (110 °C) |

ES 2 665 999 T3

| | |
|-----------------------|-----------------|
| Zona 3: | 230 °F (110 °C) |
| Troquel: | 240 °F (116 °C) |
| RPM: | 40 |
| Orificio del troquel: | 1,95 mm |

Se usaron los parámetros de la serie 2 para la preparación de barras que incorporan sal de HCl de buprenorfina al 75 %, que se usaron para estudios *in vitro* e *in vivo* como se describe a continuación.

- 5 El copolímero molido y el compuesto a incorporar se usaron tal como se recibieron del fabricante. Las varillas extruidas se cortaron en longitudes uniformes de 25 mm, se envasaron en bolsas de poliéster/Tyvek, se sellaron con calor y se enviaron a Steris/Isomedix (Libertyville, IL) para la esterilización terminal mediante irradiación gamma.

Ensayos de HPLC

- 10 El análisis por HPLC se utilizó para determinar la velocidad de liberación *in vitro* de buprenorfina a partir de implantes que contienen buprenorfina. La cromatografía se realizó usando una columna Waters Novapak C-18 (150 mm x 3,9 mm, SN. E5003B) y acetato de sodio 0,05 M, pH 5 (Solución A) y una mezcla de metanol/acetonitrilo (2:1 en v/v) (Solución B) como fase móvil, en una relación del 35 % de A y el 65 % de B y un caudal de 1 ml/min. El volumen de inyección fue de 100 µl. La detección se llevó a cabo por medio de un detector UV/VIS (Waters Modelo 490) a una longitud de onda de 285 nm. El control de los instrumentos y la adquisición de datos se facilitaron con el paquete de *software* Waters Millennium (V 2,15). La calibración externa se obtuvo usando soluciones patrón de buprenorfina preparadas en acetonitrilo:metanol 2:1 (v/v).
- 15
- 20 La curva de calibración para el patrón de buprenorfina en un intervalo de concentración de 2,5-500 µg/ml indica linealidad, con valores de r² mayores a 0,99.

Ensayo LC/MS/MS

- 25 Se utilizó un método de LC/MS/MS para determinar los niveles de buprenorfina liberados de los implantes *in vivo*.

Buprenorfina

- 30 Se extrajo plasma de perro (0,500 ml) que contenía buprenorfina y un patrón interno de D4-buprenorfina con hexano/alcohol isoamílico. Después de la centrifugación, la transferencia de la capa orgánica y la evaporación, el extracto seco se derivó con anhídrido pentafluoropropiónico (PFPA). Después de la reacción, el exceso de reactivo se evaporó y se inyectó una alícuota del extracto reconstituido en un aparato SCIEX API III Plus LC-MS-MS en modo de ion positivo equipado con una columna de HPLC. Se midieron las áreas de pico del ion del producto a m/z de 596 a 564 de buprenorfina-PFP contra el ion del producto a m/z de 600 a 568 del patrón interno en modo MRM.
- 35 La cuantificación se realizó usando un análisis de regresión lineal de mínimos cuadrados ponderado generado a partir de muestras de calibración de plasma enriquecido.

Norbuprenorfina

- 40 Se basificó el plasma de perro (0,500 ml) que contenía norbuprenorfina y un patrón interno de D3-norbuprenorfina y se extrajo con acetato de etilo. Después de la evaporación, el extracto seco se derivó con anhídrido acético. Después de la reacción, el exceso de reactivo se evaporó y se inyectó una alícuota del extracto reconstituido en un aparato SCIEX API III-Plus LC-MS-MS equipado con una columna de HPLC. Se midieron las áreas de pico del ion del producto a m/z de 586 a 498 del derivado de norbuprenorfina contra las áreas de pico del ion del producto a m/z de 589 a 501 del patrón interno. La cuantificación se realizó usando las áreas de los picos del ion del producto a m/z de 589 a 501 del patrón interno. La cuantificación se realizó usando un análisis de regresión lineal de mínimos cuadrados ponderado generado a partir de muestras de calibración de plasma enriquecido.
- 45

Ejemplo 2: Caracterización *in vitro* de dispositivos implantables extruidos

- 50 Las varillas extruidas preparadas como se ha descrito anteriormente se caracterizaron por la carga total de fármaco y por la velocidad de liberación del fármaco.

Evaluación de la carga del fármaco

- 55 Las varillas extruidas se pesaron con precisión, se colocaron en frascos de vidrio de borosilicato herméticamente cerrados que contenían 50 ml de metanol y se agitaron continuamente a temperatura ambiente. Las alícuotas de muestra se eliminaron periódicamente y se analizaron por HPLC. Los experimentos iniciales indicaban que los compuestos incorporados se extrajeron completamente en 24 horas. Se compararon juntas varillas irradiadas y no irradiadas.
- 60

Los estudios de carga del fármaco indicaron que las mezclas físicas eran homogéneas y contenían las cantidades

estimadas de buprenorfina. La Tabla 1 muestra la recuperación de la base libre (FB) y la sal de HCl al 50 % de carga. La Tabla 2 muestra la recuperación de HCl de buprenorfina al 75 % de carga e indica que la carga promedio de fármaco antes y después de la radiación gamma fue > 75 %.

5 **Tabla 1. Recuperación de buprenorfina al 50 % de carga de fármaco.**

| Fármaco | Muestra 1 (% de carga del fármaco) | Muestra 2 (% de carga del fármaco) | Promedio (% de carga del fármaco) |
|---------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| HCl de buprenorfina | 51,0 | 49,6 | 50,3 |
| FB de buprenorfina | 45,5 | 46,5 | 46,0 |

Tabla 2. Recuperación de buprenorfina HCl al 75 % de carga de fármaco

| Antes de la radiación (% de carga del fármaco) | Después de la radiación (% de carga del fármaco) |
|--|--|
| Promedio = 77,3 | Promedio = 75,5 |
| SD = +/- 4,2 | SD = +/- 3,6 |

10

Evaluación de la liberación del fármaco

Se realizaron experimentos para determinar la tasa de buprenorfina liberada de las varillas extruidas. El medio para estos estudios fue lauril (dodecil) sulfato de sodio (SDS) al 0,5 %. Las varillas pesadas previamente se colocaron en frascos de 100 ml con tapón de rosca que contenían 50 ml de medio y se colocaron en un agitador orbital. El agitador orbital se alojó en una incubadora mantenida a 37 °C. La toma de muestras del medio se realizó mediante la sustitución periódica de los medios. Las muestras obtenidas se analizaron por HPLC.

La comparación de la liberación *in vitro* de la base de buprenorfina y la forma salina indicó que la liberación diaria de la sal de HCl, después de un estallido inicial, era más próxima que la de la base libre al intervalo deseado de aproximadamente 1 mg/día (Figura 1). Por lo tanto, la sal de HCl se seleccionó para estudios posteriores.

Ejemplo 3 - Evaluación *in vivo* de dispositivos implantables cargados con fármacos

A tres perros beagle hembra se les administraron dos dispositivos implantables esterilizados que contenían cada uno el 75 % de HCl de buprenorfina en EVA que contenía el 33 % de acetato de vinilo, como se ha descrito anteriormente (varillas de 2 mm de diámetro x 2,6 cm de longitud). Los dispositivos implantables se administraron por inyección subcutánea en la región dorsal de cada perro usando un trócar. Se extrajeron periódicamente muestras de sangre durante un período de 84 días y se congelaron. Las muestras congeladas se analizaron mediante LC/MS/MS para el contenido de buprenorfina y norbuprenorfina (el metabolito principal).

Después de un estallido inicial, los niveles plasmáticos medios de buprenorfina se mantuvieron alrededor de 0,75-1,0 ng/ml hasta el día 84. Los niveles promedio de buprenorfina y norbuprenorfina fueron similares en los tres perros. La concentración máxima de buprenorfina en plasma varió de 2,41 a 6,32 ng/ml. Después del efecto de estallido inicial, se observó una disminución lenta en la concentración plasmática de buprenorfina en todos los perros. El día 84, la concentración plasmática de buprenorfina osciló de 0,72 a 0,99 ng/ml. No se observaron signos de toxicidad o irritación y/o inflamación en los sitios de implantación en ninguno de los perros. Además, no se observó vascularización o formación mínima de cápsula fibrosa. La concentración plasmática de buprenorfina a lo largo del tiempo para este experimento se muestra en la Fig. 2.

40

Ejemplo 4 - Administración a largo plazo de buprenorfina a través de un sistema de administración implantable *in vivo*

La liberación *in vivo* de buprenorfina a partir de dispositivos implantables poliméricos se investigó en estudios de toxicología en perros beagle durante un período de tiempo de ocho meses. Cuatro grupos de dosificación se trataron con 2, 8, 16 o 24 dispositivos implantables (dispositivos en forma de varilla que contienen el 25 % de HCl de buprenorfina y el 75 % de EVA con el 33 % de acetato de vinilo, como se describe en el Ejemplo 3). Los dispositivos implantables se administraron por vía subcutánea en las regiones dorsales de los perros a través de trócares en condiciones estériles. Se tomaron muestras de sangre de las venas yugulares en varios momentos durante 8 meses después de la implantación. Las concentraciones plasmáticas de buprenorfina se cuantificaron mediante LC/MS/MS. Los animales fueron controlados por complicaciones que incluyen irritación, inflamación o infección en el sitio de tratamiento. Los parámetros farmacocinéticos observados para los diferentes grupos de dosificación están representados en la Tabla 3.

55

TABLA 3

| Parámetros farmacocinéticos calculados a partir de concentraciones plasmáticas | | | | | |
|--|---|---|--|-------------------------------------|-----------------------|
| Cantidad de Implantes | C _{max} ^a media (ng/ml) | t _{max} ^b media (día) | C _{ss} ^c media (ng/ml) | Semi-vida C _{ss} (semanas) | Cantidad de perros, n |
| 2 | 4,4 | 1 | 0,81 ± 0,1 | 0,7 | 3 |
| 8 | 21,6 | 1 | 3,2 ± 0,4 | 2 | 2 |
| 16 | 36,1 | 1 | 4,6 ± 0,5 | 2 | 2 |
| 24 | 74,6 | 1 | 9,3 ± 0,7 | 2 | 10 |

^a Concentración máxima de buprenorfina alcanzada en plasma
^b Tiempo de concentración plasmática máxima de buprenorfina
^c Concentración plasmática media en estado de estacionario

- Después de un estallido inicial, la farmacocinética fue lineal y proporcional a la dosis con 2 y 8 dispositivos implantables, y fueron saturables y no lineales con 16 y 24 dispositivos (Figura 3). Las concentraciones de estado estacionario de 0,81 ± 0,1 y 3,2 ± 0,4 ng/ml se lograron en 3 semanas con 2 y 8 dispositivos, respectivamente (Figura 4). Las concentraciones en estado estacionario de 4,6 ± 0,5 y 9,3 ± 0,7 ng/ml se lograron en 8 semanas con 16 dispositivos y en 10 semanas con 24 dispositivos, respectivamente. Al alcanzar el estado estacionario, los niveles de buprenorfina se mantuvieron constantes, con una variabilidad de la concentración de aproximadamente el 10-20 %, hasta 8 meses después de la implantación, momento en el que se eliminaron los dispositivos implantables. Las concentraciones plasmáticas de norbuprenorfina permanecieron por debajo de los niveles detectables. El tiempo adicional requerido para alcanzar el estado estacionario con 16-24 dispositivos implantables puede atribuirse a la difusión limitada del fármaco debido a la saturación del espacio entre los dispositivos y los capilares sanguíneos, o debido a la saturación del área superficial de absorción capilar.
- 15 No se observaron efectos adversos sistémicos o locales (sitio de implantación) significativos en ninguno de los perros. Se observó irritación leve en el sitio de tratamiento en tres perros. No se observaron efectos de comportamiento adversos distintos del letargo el primer día después de la implantación para los animales que recibieron la dosis máxima (es decir, 24 dispositivos). Tras la extracción de los dispositivos después de 8 meses, no se observaron áreas de necrosis o vascularización visible en el tejido que rodeaba los dispositivos.

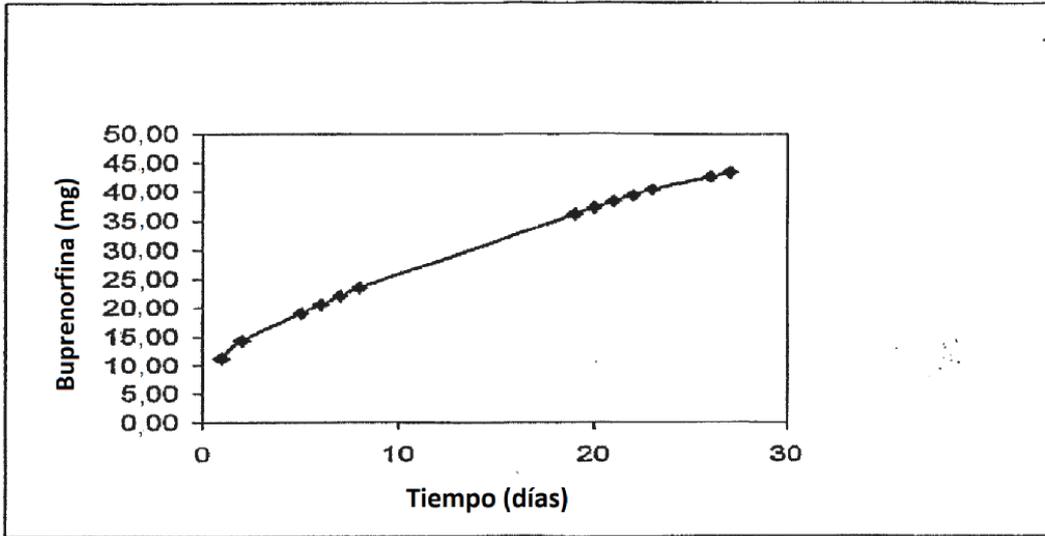
20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Buprenorfina para su uso en un método para tratar la adicción a opiáceos en un ser humano, en la que se proporciona buprenorfina en al menos un dispositivo implantable que comprende buprenorfina y una matriz polimérica no erosionable biocompatible que comprende copolímero de acetato de vinilo (EVA) que comprende aproximadamente el 33 % en peso de acetato de vinilo,
en el que dicha buprenorfina está encapsulada dentro de dicha matriz,
en el que dicho dispositivo implantable comprende al menos de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 75 % de buprenorfina, y en el que cuando dicho dispositivo o dispositivos implantables se implantan por vía subcutánea en dicho ser humano, dicha buprenorfina se libera continuamente *in vivo* a través de poros que se abren a la superficie de dicha matriz a una velocidad que da como resultado un nivel de buprenorfina en plasma en estado estacionario de al menos 0,1 ng/ml a 1 ng/ml, durante al menos 3 meses.
- 10
- 15 2. Buprenorfina para su uso según la reivindicación 1, en la que el dispositivo implantable se produce mediante un proceso de extrusión.
3. Buprenorfina para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que dicho dispositivo implantable comprende unas dimensiones de 2 a 3 mm de diámetro y de 2 a 3 cm de longitud.
- 20 4. Buprenorfina para su uso según la reivindicación 3, en la que dicho dispositivo implantable comprende unas dimensiones de 2,4 mm de diámetro y de 2,6 cm de longitud.
- 25 5. Buprenorfina para su uso según la reivindicación 4, en la que dicho dispositivo implantable libera aproximadamente 1 mg de buprenorfina al día *in vitro* en lauril (dodecil) sulfato de sodio al 0,5 % (SDS) a 37 °C.

FIGURA 1

A



B

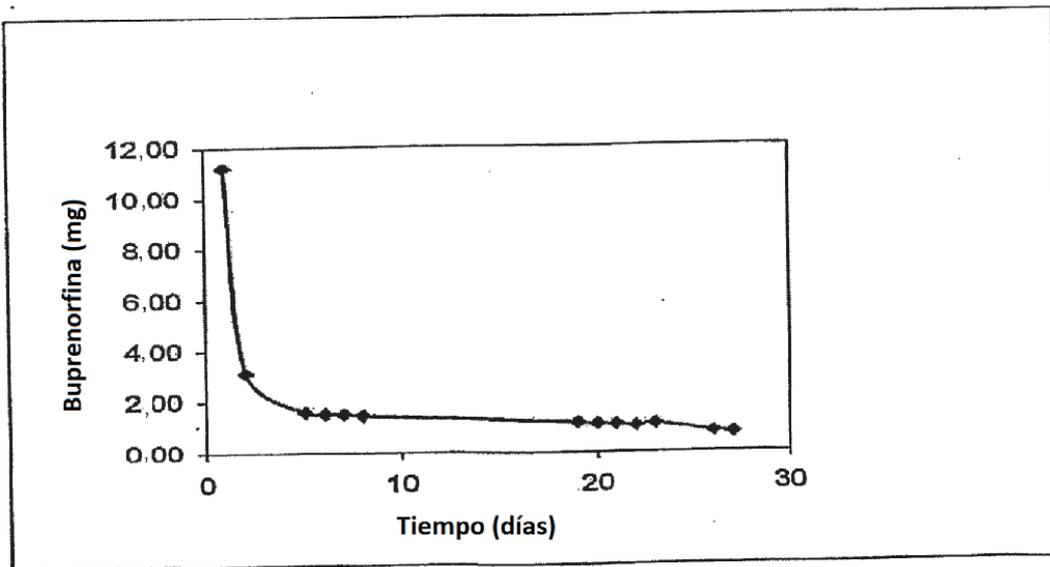


FIGURA 2

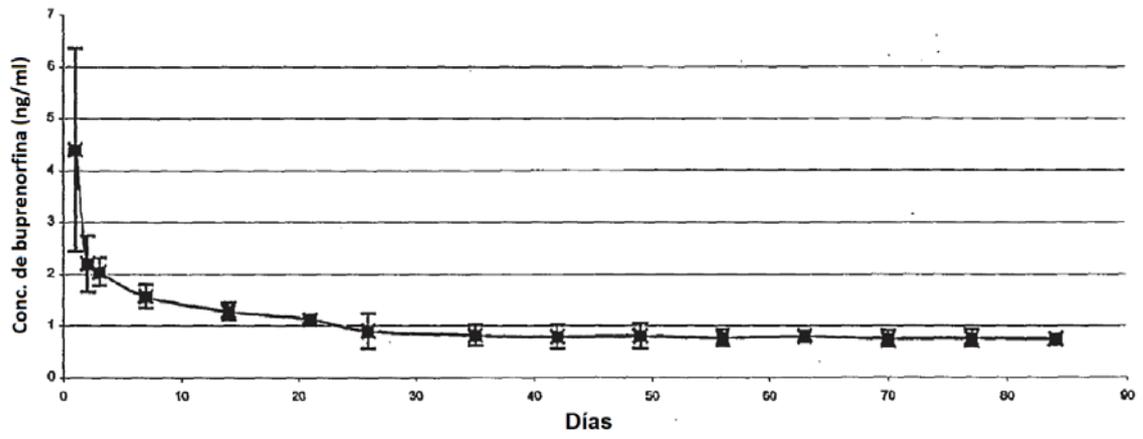


FIGURA 3

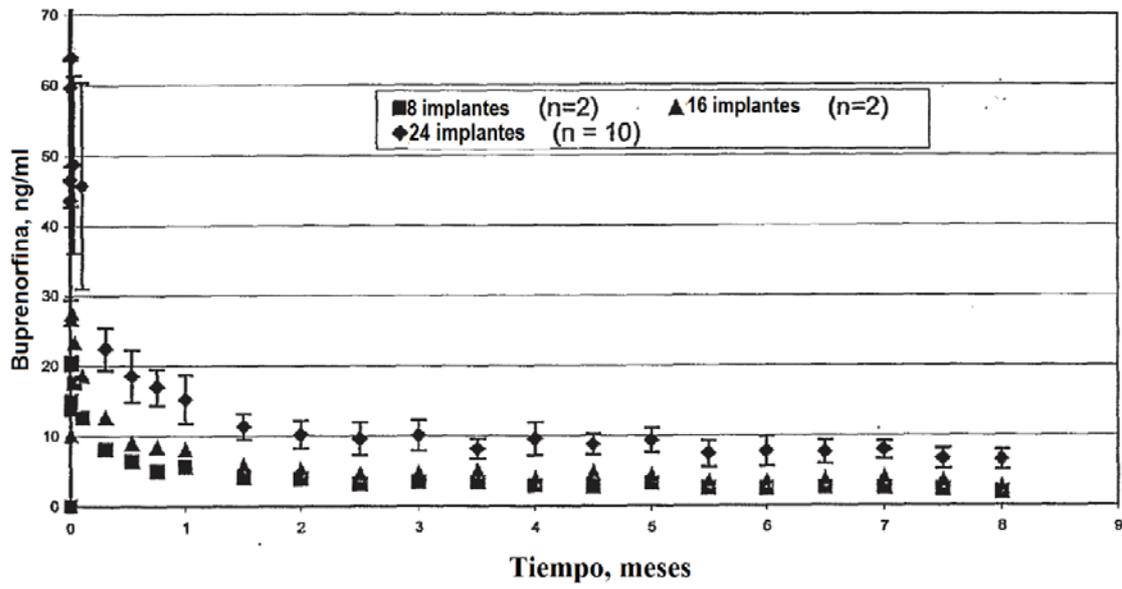


FIGURA 4

