

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 577**

51 Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 29/02 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2011 PCT/US2011/050413**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.03.2012 WO12031252**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2011 E 11758027 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 2611445**

54 Título: **Composiciones de buprenorfina en dosis altas y uso como analgésico**

30 Prioridad:

03.09.2010 US 379996 P

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

05.11.2018

73 Titular/es:

**ZOETIS BELGIUM S.A. (100.0%)
1, Rue Laid Burniat
1348 Louvain-la-Neuve, BE**

72 Inventor/es:

**RICHARDSON, RACHEL A. y
LUANGDILOK, CARMELA H.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 688 577 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones de buprenorfina en dosis altas y uso como analgésico

Campo técnico

5 La presente divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas y a procedimientos para proporcionar analgesia a un mamífero que lo necesite. Específicamente, la presente divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas y a procedimientos para tratar el dolor en un mamífero usando una dosis alta de buprenorfina.

Antecedentes

10 La buprenorfina es un opioide derivado semisintético de la tebaína que actúa como agonista parcial del receptor μ -opioide y antagonista del receptor opioide κ . Los receptores opioides se encuentran principalmente en el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal. Como resultado de la actividad agonista parcial de la buprenorfina en los receptores μ -opioides, la buprenorfina tiene un poderoso efecto analgésico: aproximadamente entre veinte y cuarenta veces más potente que la morfina.

15 La buprenorfina está disponible en diversas formas de dosificación, incluidas las formulaciones sublinguales y otras formulaciones orales, así como las formas de dosificación parenterales. El tratamiento de ciertos mamíferos, como gatos y perros, con una medicación sublingual que depende de la exposición continua a la mucosa oral de la boca del mamífero puede ser difícil de administrar, lo que resulta en un control del dolor deficiente para el mamífero. Además, las formas de dosificación parenteral pueden administrarse a mamíferos por diferentes vías de administración. Específicamente, la buprenorfina puede administrarse por vía intravenosa ("IV") y por vía intramuscular ("IM"). La dosificación varía según la vía de administración. Por ejemplo, cuando se administra IV, la dosis de buprenorfina generalmente varía de aproximadamente 0,01-0,02 mg/kg de peso corporal de mamífero. Véase U. Krotscheck, D.V.M, DM Boothe D.V.M., and AA Little, D.V.M, Pharmacokinetics of buprenorphine following intravenous administration in dogs, ANR, Vol. 69, n.º 6, junio de 2008. De forma similar, la dosificación de buprenorfina para administración IM también varía de aproximadamente 0,01-0,02 mg/kg de peso corporal de mamífero. Véase LS Slingby, PM Taylor, y AE Waterman-Pearson, Effects of two doses of buprenorphine four or six hours apart on nociceptive thresholds, pain and sedation in dogs after castration, THE VETERINARY RECORD, Noviembre 18, 2006, pp. 705-711; y S Dobbins, NO Brown, FS Shofer, Comparison of the Effects of Buprenorphine, Oxymorphone Hydrochloride, and Ketoprofen for Postoperative Analgesia After Onychectomy or Onychectomy and Sterilization in Cats; JOURNAL OF THE AMERICAN ANIMAL HOSPITAL ASSOCIATION; Vol. 38, noviembre/diciembre de 2002, pp.507-514. La administración subcutánea ("SQ") de buprenorfina también se ha descrito en dosis de hasta aproximadamente 0,02 mg/kg de peso corporal de mamífero. Véase PV Steagall y col., Effects of subcutaneous methadone, morphine, buprenorphine or saline on thermal and pressure thresholds in cats; JOURNAL OF VETERINARY PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, 2006, Vol. 29, pp. 531-537. Budd K: "High dose buprenorphine for postoperative analgesia. Septiembre 1981 (1981-09), Anaesthesia Sep 1981 LnkD- Pubmed: 7304894, Vol. 36, Nr. 9, p. 900-903, describe la administración intravenosa de dosis altas de buprenorfina para la analgesia postoperatoria en pacientes obstétricas. El documento WO 99/12606 describe un parche iontoforético que contiene una alta dosis de buprenorfina (10 mg/ml) administrada a un cerdo. El documento US 2009/181068 describe una composición líquida de liberación prolongada que comprende 0,6 mg o 1,8 mg de buprenorfina. El documento WO 2010/009451 describe la liberación controlada de altas dosis de buprenorfina (0,1 mg/kg, 0,22 y 0,34 mg/kg) inyectadas por vía subcutánea en perros.

40 Independientemente de la vía de administración, se sabe que todas las formas de administración de buprenorfina requieren la dosificación del mamífero cada 2-8 horas para un control del dolor adecuado, dependiendo de la vía de administración y el umbral del dolor del mamífero. Sin embargo, la administración continua de buprenorfina al mamífero mediante inyección puede ser difícil de realizar y estresante para el mamífero, complicando aún más el procedimiento de control del dolor. Los animales de compañía, en particular, pueden ser difíciles de medicar, por lo que los analgésicos que proporcionan 24 horas de efecto después de una única dosis serían ventajosos. De acuerdo con la política de la CVM-FDA, se requieren nuevos analgésicos veterinarios para proporcionar 72 horas de analgesia postoperatoria. Actualmente, la CVM-FDA no tiene autorizado ningún producto veterinario que proporcione 24 horas de analgesia después de una inyección única.

50 Además, se esperaría que el uso de dosis más altas de buprenorfina produjera efectos adversos para el mamífero. Específicamente, los efectos adversos asociados con la dosis alta de buprenorfina incluyen sedación excesiva, depresión respiratoria, salivación excesiva y náuseas. Debido a la gravedad de tales efectos, los productos de buprenorfina disponibles en el mercado, como la inyección de buprenorfina Vetergesic®, advierten que la dosificación no debe exceder los 10-20 microgramos por kg (0,01-0,02 mg/kg) para la analgesia en perros y gatos, repetida si es necesario después de 2-6 horas.

55 Se han desarrollado formulaciones de buprenorfina de liberación prolongada para prolongar la duración del control del dolor en un mamífero. Las formulaciones inyectables de liberación prolongada, por ejemplo, incluyen micropartículas inyectables, sistemas de matriz polimérica, emulsiones grasas, microesferas y emulsiones de aceite en agua. Sin embargo, la fabricación de tales formulaciones es compleja y costosa, y normalmente incorpora el uso

de solventes orgánicos que podrían presentar toxicidad potencial si no se eliminan por completo. Además, puede ser difícil lograr la esterilidad de micropartículas y otras soluciones de aceite porque la esterilización terminal no siempre es posible. También es difícil controlar apropiadamente la liberación de un fármaco tal como buprenorfina en una forma de dosificación inyectable con el fin de lograr el inicio y duración deseados de los efectos analgésicos en la especie objetivo. Por lo tanto, sería deseable tener composiciones y procedimientos menos complejos para proporcionar un control prolongado del dolor a un mamífero mientras se minimiza el número de administraciones/dosis que se deben administrar al mamífero.

Sumario

La presente divulgación se refiere a composiciones y procedimientos que incluyen una única dosis elevada de liberación no prolongada de una formulación de buprenorfina administrada en mamíferos durante periodos prolongados de control del dolor durante al menos 24 horas sin los efectos adversos esperados generalmente por el tratamiento a dosis altas.

Por consiguiente, en el presente documento se proporciona buprenorfina para su uso en un procedimiento para producir un efecto analgésico prolongado en un mamífero mediante administración subcutánea o intramuscular de una dosis única de buprenorfina de 0,04 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal total de mamífero a 2 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal total de mamífero, en la que la buprenorfina se administra como una forma de dosificación de liberación no prolongada que proporciona analgesia adecuada al mamífero durante un período de al menos doce horas.

En realizaciones, el procedimiento comprende la administración parenteral a un mamífero que lo necesita de una única dosis elevada de liberación no prolongada de una formulación de buprenorfina en la que dicha dosis proporciona una analgesia adecuada al mamífero durante al menos doce horas.

En realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica de liberación no prolongada que produce un efecto analgésico prolongado en un mamífero. La composición comprende un alto contenido de buprenorfina en la que dicha dosis proporciona analgesia adecuada al mamífero durante al menos doce horas.

Los mamíferos pueden ser animales de compañía. Los animales de compañía pueden ser caninos y felinos. En realizaciones, el animal de compañía es felino.

Por lo tanto, en el presente documento también se proporciona buprenorfina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para usar en un procedimiento para producir un efecto analgésico prolongado en un felino, el procedimiento que comprende la etapa de administrar por vía parenteral una dosis única de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la buprenorfina se administra como una forma de dosificación de liberación no prolongada de 0,04 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal total de mamífero a 2 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal total de mamífero, en la que dicha dosificación proporciona analgesia adecuada al felino durante un período de 12 horas a 48 horas, en la que la administración parenteral comprende administración subcutánea o administración intramuscular.

La dosis alta de buprenorfina puede variar de aproximadamente 0,04 mg/kg a aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal total de mamífero, de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 1,5 mg/kg de peso total de mamífero, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal total de mamífero, y de aproximadamente 0,12 mg/kg a aproximadamente 0,3 mg/kg de peso corporal total. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina es aproximadamente 0,12 mg de buprenorfina por kg de peso corporal total de mamífero. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina es aproximadamente 0,24 mg de buprenorfina por kg de peso corporal total de mamífero.

La formulación de dosis única de buprenorfina de liberación no prolongada puede proporcionar analgesia al mamífero durante un período que oscila de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 18 horas a aproximadamente 30 horas, o durante aproximadamente 24 horas. La formulación única de buprenorfina de liberación no prolongada de dosis alta puede administrarse dos veces al día, una vez al día, un día de por medio, cada dos días o cada 48 horas.

Por lo tanto, en este documento también se proporciona buprenorfina para su uso en un procedimiento para producir un efecto analgésico prolongado en un felino, el procedimiento que comprende la administración subcutánea al felino de una dosis única de buprenorfina que oscila desde aproximadamente 0,12 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal del felino hasta aproximadamente 0,3 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal del felino, en la que dicha dosis se proporciona en forma de liberación no prolongada que contiene una forma de dosificación de buprenorfina y en la que dicha dosificación proporciona una analgesia adecuada al felino durante un período que oscila entre aproximadamente 18 horas y aproximadamente 30 horas.

La composición farmacéutica puede comprender o consistir esencialmente en una dosis alta de buprenorfina (tal como de aproximadamente 0,04 mg/kg a aproximadamente 2,0 mg/kg de peso corporal total de mamífero). La composición farmacéutica puede ser una formulación de liberación no prolongada. En realizaciones, la composición farmacéutica es una formulación de liberación no prolongada que comprende o consiste esencialmente en

buprenorfina en una cantidad de aproximadamente 0,12 mg/kg de peso corporal total de mamífero. En realizaciones, la composición farmacéutica es una formulación de liberación no prolongada que comprende o consiste esencialmente en buprenorfina en una cantidad de aproximadamente 0,24 mg/kg de peso corporal total de mamífero. La composición farmacéutica puede incluir un agente de ajuste de la tonicidad y/o al menos un agente antimicrobiano. En realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 20 % de un codisolvente tal como etanol. La composición farmacéutica puede incluir un agente de ajuste de la tonicidad, al menos un agente antimicrobiano y/o un codisolvente tal como etanol.

La composición farmacéutica puede comprender o consistir esencialmente en concentraciones de buprenorfina tales como de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 3 mg/ml administradas para proporcionar una única dosis alta de buprenorfina (tal como de aproximadamente 0,12 mg/kg a aproximadamente 0,24 mg/kg en peso corporal total del mamífero). La composición farmacéutica puede ser una formulación de liberación no prolongada. En realizaciones, la composición farmacéutica también puede comprender de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 5 % (p/p) de un agente de ajuste de la tonicidad. En realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 mg/ml de al menos un agente antimicrobiano. En realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 20 % de un codisolvente tal como etanol. La composición farmacéutica puede incluir un agente de ajuste de la tonicidad, al menos un agente antimicrobiano y/o un codisolvente tal como etanol.

En realizaciones, la composición farmacéutica es una formulación de liberación no prolongada que comprende o consiste esencialmente en buprenorfina a razón de 1,8 mg/ml a 2,4 mg/ml para proporcionar la cantidad de aproximadamente 0,12 mg/kg del peso corporal total del mamífero. En realizaciones, la composición farmacéutica es una formulación de liberación no prolongada que comprende o consiste esencialmente en buprenorfina a razón de 1,8 mg/ml a 2,4 mg/ml para proporcionar la cantidad de aproximadamente 0,24 mg/kg del peso corporal total del mamífero.

Se añaden uno o más tampones para ajustar el pH de la formulación a un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 5. En realizaciones, se añade tampón de 5-15 mM para ajustar el pH de la formulación a aproximadamente 4,0.

La composición farmacéutica puede administrarse dos veces al día, una vez al día, un día de por medio, cada dos días o cada 48 horas. En realizaciones, la composición farmacéutica se administra una vez al día.

Descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un gráfico que ilustra la concentración plasmática de buprenorfina a lo largo del tiempo para múltiples dosis de buprenorfina administradas por vía intramuscular y subcutánea, que incluyen dosificación intramuscular de 0,02 mg/kg, dosificación subcutánea de 0,02 mg/kg, dosificación subcutánea de 0,06 mg/kg, dosificación subcutánea de 0,12 mg/kg, y dosificación subcutánea de 0,24 mg/kg.

La Fig. 2 es un gráfico que ilustra la concentración plasmática media de buprenorfina después de la administración subcutánea de solución salina.

La Fig. 3 es un gráfico que ilustra el umbral térmico medio después de la administración subcutánea de solución salina.

La Fig. 4 es un gráfico que ilustra la concentración plasmática media de buprenorfina después de la administración subcutánea de Buprenex® a 0,02 mg/kg (0,3 mg/ml).

La Fig. 5 es un gráfico que ilustra el umbral térmico medio después de la administración subcutánea de Buprenex® a 0,02 mg/kg (0,3 mg/ml).

La Fig. 6 es un gráfico que ilustra la concentración plasmática media de buprenorfina después de la administración subcutánea de solución de buprenorfina conservada a 0,06 mg/kg (1,2 mg/ml).

La Fig. 7 es un gráfico que ilustra el umbral térmico medio después de la administración subcutánea en solución de buprenorfina conservada a 0,06 mg/kg (1,2 mg/ml).

La Fig. 8 es un gráfico que ilustra la concentración plasmática media de buprenorfina después de la administración subcutánea de solución de buprenorfina conservada a 0,12 mg/kg (1,2 mg/ml).

La Fig. 9 es un gráfico que ilustra el umbral térmico medio después de la administración subcutánea de solución de buprenorfina conservada a 0,12 mg/kg (1,2 mg/ml).

La Fig. 10 es un gráfico que ilustra la concentración plasmática media de buprenorfina después de la administración subcutánea de solución de buprenorfina conservada a 0,24 mg/kg (1,2 mg/ml).

La Fig. 11 es un gráfico que ilustra el umbral térmico medio después de la administración subcutánea de solución de buprenorfina conservada a 0,24 mg/kg (1,2 mg/ml).

La Fig. 12 es un gráfico que ilustra la concentración plasmática media de buprenorfina después de la administración subcutánea de Buprenex® a 0,12 mg/kg (0,3 mg/ml).

La Fig. 13 es un gráfico que ilustra el umbral térmico medio después de la administración subcutánea de Buprenex® a 0,12 mg/kg (0,3 mg/ml).

5 La Fig. 14 es un gráfico que ilustra la concentración plasmática media de buprenorfina después de la administración subcutánea de solución de buprenorfina a 0,12 mg/kg (0,6 mg/ml).

La Fig. 15 es un gráfico que ilustra el umbral térmico medio después de la administración subcutánea de solución de buprenorfina a 0,12 mg/kg (0,6 mg/ml).

10 La Fig. 16 es un gráfico que ilustra la concentración plasmática media de buprenorfina después de la administración subcutánea de solución de buprenorfina a 0,12 mg/kg (1,2 mg/ml).

La Fig. 17 es un gráfico que ilustra el umbral térmico medio después de la administración subcutánea de solución de buprenorfina a 0,12 mg/kg (1,2 mg/ml).

Descripción detallada

15 La presente divulgación se refiere a composiciones y procedimientos para proporcionar analgesia prolongada a un mamífero. Específicamente, las composiciones y procedimientos de la presente divulgación incluyen una única dosis alta de buprenorfina que se administra a mamíferos para proporcionar una analgesia adecuada durante al menos doce horas. Como se usa en el presente documento, "analgesia adecuada" se refiere a un estado de un mamífero controlado para el dolor que es evaluado por un cuidador de animales de acuerdo con técnicas de rutina o criterios establecidos para realizar la evaluación. Por ejemplo, la analgesia adecuada puede evaluarse mediante observaciones clínicas, como la evaluación de si el mamífero parece estar cómodo; si el mamífero parece satisfecho y tranquilo cuando desatendido; si el mamífero parece interesado o curioso en su entorno; si el mamífero está interesado en el cuidador cuando se acerca a su jaula; si el mamífero busca atención cuando se acerca la jaula y se abre la puerta; si el mamífero exhibe tensión corporal mínima cuando se acaricia; si el mamífero exhibe una respuesta normal o leve cuando se palpa en un sitio de cirugía; o si al mamífero no le molesta la palpación en el lugar de la cirugía ni la palpación en ningún otro lugar de su cuerpo.

20 Alternativamente, o además de la observación clínica, la analgesia adecuada puede evaluarse usando técnicas de umbral térmico que determinan si un mamífero es capaz de tolerar un aumento en la temperatura de reacción de la piel en comparación con su temperatura inicial de la piel (que se conoce como su umbral térmico). El umbral térmico de un mamífero puede determinarse usando técnicas de rutina conocidas en la técnica. Por ejemplo, en felinos, el umbral térmico se puede determinar usando un dispositivo como lo describe Dixon en "A thermal threshold testing device for evaluation of analgesics in cats." Res Vet Sci 2002; 72 (3): 205-210.

30 Como se usa en el presente documento, el término "buprenorfina" significa un fármaco opioide que tiene el nombre químico, 9a-ciclopropilmetil-4,5-epoxi-6,14-etano-3-hidroxi-6-metoxi-morfinano-7-il]-3,3-dimetilbutan-2-ol, o sales o derivados de los mismos. La buprenorfina puede comprender la base libre o sales farmacéuticamente aceptables, tales como una sal de adición de ácido o una sal con una base. Los ejemplos adecuados de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, maleato de monopotasio, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sales de sodio, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietioduro, trimetilamonio y valerato. En realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable incluye sales de clorhidrato, sulfato, metanosulfonato, estearato, tartrato y lactato. En realizaciones, la buprenorfina comprende la sal de adición de ácido, clorhidrato de buprenorfina.

45 Las composiciones y procedimientos desvelados comprenden una alta dosis de buprenorfina. Generalmente, el término "dosis alta" se refiere a cualquier dosis de buprenorfina mayor que las dosis convencionales de 0,01 mg/kg a 0,02 mg/kg de peso corporal total del mamífero. Por consiguiente, una dosis alta de buprenorfina constituye una dosis de buprenorfina en el intervalo de 0,04 mg/kg a 2,0 mg/kg del peso total de mamífero. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina está en el intervalo de 0,1 mg/kg a 1 mg/kg de peso total de mamífero, o en el intervalo de 0,15 mg/kg a 0,5 mg/kg de peso total de mamífero, o en el intervalo de 0,2 mg/kg a 0,3 mg/kg de peso total de mamífero. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina es aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal total de mamífero. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina es aproximadamente 0,2 mg/kg de peso corporal total de mamífero. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina es de aproximadamente 0,3 mg/kg del peso corporal total del mamífero. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina es de aproximadamente 0,4 mg/kg de peso corporal total de mamífero. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina es de aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal total de mamífero. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina es de aproximadamente 0,6 mg/kg de peso corporal total de mamífero. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina es de aproximadamente 0,7 mg/kg

de peso corporal total de mamífero. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina es de aproximadamente 0,8 mg/kg de peso corporal total de mamífero. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina es de aproximadamente 0,9 mg/kg de peso corporal total de mamífero. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina es de aproximadamente 1,0 mg/kg de peso corporal total de mamífero. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina es de aproximadamente 1,1 mg/kg de peso corporal total de mamífero. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina es de aproximadamente 1,2 mg/kg de peso corporal total de mamíferos. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina es de aproximadamente 1,3 mg/kg de peso corporal total de mamífero. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina es de aproximadamente 1,4 mg/kg de peso corporal total de mamífero. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina es de aproximadamente 1,5 mg/kg de peso corporal total de mamífero. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina es de aproximadamente 1,6 mg/kg de peso corporal total de mamífero. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina es de aproximadamente 1,7 mg/kg de peso corporal total de mamífero. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina es de aproximadamente 1,8 mg/kg de peso corporal total de mamífero. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina es de aproximadamente 1,9 mg/kg de peso corporal total de mamífero. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina es de aproximadamente 2,0 mg/kg del peso corporal total del mamífero.

Aunque los veterinarios esperarían que los niveles plasmáticos iniciales de buprenorfina administrados a una dosis alta fueran mayores que los niveles plasmáticos de buprenorfina administrados a una dosis menor, los solicitantes han encontrado sorprendentemente que la administración de dosis altas de buprenorfina retiene los niveles plasmáticos terapéuticos durante un período de tiempo más prolongado de lo esperado. En particular, los solicitantes han descubierto sorprendentemente que la administración de dosis altas de buprenorfina retiene los niveles plasmáticos terapéuticos durante un período de al menos 12 horas en lugar de periodos de solo 2-8 horas.

Además, los veterinarios esperarían que una dosis alta de buprenorfina causara efectos secundarios adversos en mamíferos tales como sedación severa, depresión respiratoria, efectos cardiovasculares, anorexia, disforia e hiperexcitabilidad, y por lo tanto, se abstendrían de administrar una dosis alta. Sin embargo, los solicitantes han descubierto sorprendentemente que la administración de dosis altas de buprenorfina no causa efectos secundarios observables en mamíferos y han demostrado su uso seguro en mamíferos para el tratamiento del dolor. Además, las composiciones y procedimientos desvelados permiten una administración menos frecuente de buprenorfina, lo que da como resultado menos estrés y agitación para el mamífero.

Como se usa en este documento, el término "mamífero" puede definirse generalmente como una clase de vertebrados, en el que las hembras se caracterizan por la posesión de glándulas mamarias, y tanto los machos como las hembras se caracterizan por glándulas sudoríparas, pelo y/o pelaje, tres huesos del oído medio utilizados para la audición y una región de neocórtex en el cerebro. Los procedimientos de la presente divulgación se dirigen normalmente a la administración de buprenorfina a animales domésticos y de compañía. Los ejemplos de mamíferos que pueden tratarse con la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, caninos, felinos, cerdos, vacas, caballos, ovejas, burros y mulas. En una realización, el procedimiento de la presente divulgación se dirige al tratamiento de animales de compañía tales como caninos y felinos. En otra realización, el procedimiento comprende el tratamiento de felinos.

Los procedimientos desvelados incluyen administrar la dosis alta de buprenorfina por una vía de administración parenteral. La administración parenteral generalmente comprende todas las vías de administración en las que el ingrediente activo se absorbe sistémicamente por perforación de la piel o a través de una membrana mucosa, y no abarca la absorción o absorción rectal a través del tracto digestivo (es decir, administración oral). Los ejemplos no limitantes de las vías de administración parenteral incluyen administraciones intradérmicas, subcutáneas, intercavernosas, intravítreas, transesclerales, intravenosas, intramusculares, intracardíacas, intraóseas e intraperitoneales. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina se administra al mamífero por administración subcutánea. En realizaciones, la dosis alta de buprenorfina se administra al mamífero por administración intramuscular.

En realizaciones, se administra una única dosis alta de buprenorfina a un mamífero durante un período que oscila entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 72 horas, proporcionando una analgesia adecuada al mamífero durante un período que oscila entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 48 horas. Los procedimientos desvelados incluyen la administración de una única dosis alta de buprenorfina a un mamífero dos veces al día, una vez al día, cada 36 horas, cada dos días, cada dos días, cada 48 horas, cada tres días o cada 72 horas. En realizaciones, los procedimientos desvelados incluyen administrar una única dosis alta de buprenorfina una vez al día. En realizaciones, los procedimientos desvelados incluyen administrar una única dosis alta de buprenorfina una vez cada 36 horas. En realizaciones, los procedimientos desvelados incluyen administrar una única dosis alta de buprenorfina una vez cada 48 horas. En realizaciones, los procedimientos desvelados incluyen administrar una única dosis alta de buprenorfina una vez cada 72 horas.

La presente divulgación también se refiere a composiciones o formulaciones farmacéuticas que comprenden o consisten esencialmente en buprenorfina y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En realizaciones, una única composición comprende la única dosis alta de buprenorfina. En realizaciones, una única composición consiste esencialmente en la única dosis alta de buprenorfina.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables usados en la composición o formulaciones de la presente invención pueden ser excipientes implicados en permitir que la buprenorfina se administre por una vía de administración parenteral. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir, sin limitación, sistemas de disolventes, agentes de solubilización, agentes de estabilización, agentes de ajuste de la tonicidad, agentes conservantes antimicrobianos y combinaciones de los mismos.

Los sistemas de disolventes adecuados pueden incluir disolventes y aceites. Los disolventes adecuados pueden incluir, aunque no de forma limitante, propilenglicol, glicerina, etanol, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, sorbitol, dimetilacetamida, Cremophor EL, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y mezclas de los mismos. Los ejemplos adecuados de aceites incluyen sésamo, soja, maíz, ricino, semilla de algodón, cacahuete, arachis, oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicofurol, vaselina y combinaciones de los mismos.

Los agentes de solubilización pueden incluir tensioactivos y agentes complejantes. Los ejemplos no limitantes de tensioactivos incluyen monooleato de polioxietilensorbitán (Tween 80), monooleato de sorbitán, monolaurato de polioxietilensorbitán (Tween 20), lecitina, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno (Pluronic®) y combinaciones de los mismos. Los ejemplos adecuados de agentes complejantes incluyen, sin limitación, hidroxipropil-β-ciclodextrina, sulfobutiléter-β-ciclodextrina (Captisol®), polivinilpirrolidona, arginina, lisina, histidina y combinaciones de los mismos.

Los agentes de estabilización pueden comprender tampones, antioxidantes, agentes quelantes y combinaciones de los mismos. Los tampones adecuados pueden incluir, por ejemplo, acetato, citrato, tartrato, fosfato, trietanolamina (TRIS) y combinaciones de los mismos. Se añaden uno o más tampones para ajustar el pH de la formulación a un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 5. En realizaciones, se añade tampón de 5-15 mM para ajustar el pH de la formulación a aproximadamente 4,0. Los antioxidantes adecuados pueden incluir, por ejemplo, ácido ascórbico, acetilcisteína, sales de ácido sulfuroso, tales como bisulfito y metabisulfito, monioglicerol y combinaciones de los mismos. Los agentes quelantes adecuados pueden incluir ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), citrato de sodio y combinaciones de los mismos.

El agente de ajuste de la tonicidad se puede usar en las composiciones descritas para reducir la irritación del tejido corporal en el sitio de la inyección. Los agentes de ajuste de la tonicidad adecuados incluyen, por ejemplo, cloruro de sodio, glicerina, manitol, dextrosa y combinaciones de los mismos. La dextrosa anhidra, por ejemplo, puede estar presente en la formulación en la cantidad de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml o de aproximadamente 30 mg/ml a aproximadamente 70 mg/ml o de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % o de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 7 %.

Se pueden usar agentes antimicrobianos en las composiciones desveladas para evitar el crecimiento microbiano en el entorno acuoso de la formulación. Los agentes antimicrobianos adecuados pueden incluir, por ejemplo, fenol, metacresol, alcohol bencílico, parabenos, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, ácidos fenilmercúricos tales como acetato, borato y nitrato, y combinaciones de los mismos. Los agentes antimicrobianos pueden estar presentes en la formulación en cualquier cantidad adecuada. El metilparabeno, por ejemplo, puede estar presente en la formulación en la cantidad de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 3,0 mg/ml o de aproximadamente 0,4 mg/ml a aproximadamente 2,4 mg/ml o de aproximadamente el 0,02 a aproximadamente el 0,3 % o de aproximadamente el 0,04 a aproximadamente el 0,24 %. El propilparabeno, por ejemplo, puede estar presente en la formulación en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 0,5 mg/ml o de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 0,3 mg/ml o de aproximadamente el 0,005 % a aproximadamente el 0,05 % o de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente 0,03 %. El clorocresol, por ejemplo, puede estar presente en la formulación en una cantidad de aproximadamente 0,36 mg/ml a aproximadamente el 1,5 %. El alcohol bencílico, por ejemplo, puede estar presente en la formulación en una cantidad de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 3 % o de aproximadamente el 0,9 % a aproximadamente el 2 %.

Se pueden usar disolventes en las composiciones descritas como codisolventes y/o conservantes. Los disolventes adecuados pueden incluir agua y alcoholes tales como, por ejemplo, etanol. Los disolventes pueden estar presentes en la formulación en cualquier cantidad adecuada. El etanol, por ejemplo, puede estar presente en la formulación en una cantidad de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 30 % (v/v) o de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 20 % (v/v). En realizaciones, la cantidad de etanol es de aproximadamente el 10 %.

En realizaciones, la composición farmacéutica comprende buprenorfina, un agente de ajuste de la tonicidad (tal como dextrosa) en una cantidad de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 7 % (v/v), y al menos un agente antimicrobiano (tal como metilparabeno, propilparabeno o combinaciones de los mismos) en una cantidad de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 2,5 mg/ml. En realizaciones, la composición farmacéutica comprende buprenorfina, un agente de ajuste de la tonicidad (tal como dextrosa) en una cantidad de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 5 % (v/v), y al menos un agente antimicrobiano (tal como metilparabeno, propilparabeno o combinaciones de los mismos) en una cantidad de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 2,5 mg/ml.

Las composiciones y formulaciones descritas pueden ser formulaciones de liberación "no prolongada" o "inmediata"

de buprenorfina. Las formulaciones de liberación no prolongada se refieren a formulaciones que no dependen de otros excipientes para retrasar la liberación de la buprenorfina de la composición o formulación. Las formulaciones de liberación no prolongada no incluyen componentes de formulaciones de liberación sostenida tales como micropartículas, sistemas de matriz polimérica, emulsiones grasas, microesferas, emulsiones de aceite en agua y similares.

La buprenorfina y los excipientes de formulación descritos anteriormente pueden estar presentes en una formulación en cualquier cantidad adecuada. Las Tablas 1A y 1B enumeran ejemplos no limitantes de cantidades adecuadas de buprenorfina y excipientes particulares como concentración y porcentaje en volumen de la formulación.

TABLA 1A

Componentes	Concentración	Porcentaje (v/v)	Función
Buprenorfina HCl	0,8 mg/ml - 2,4 mg/ml	0,08 - 0,24 %	Substancia activa
Dextrosa anhidra	30 - 70 mg/ml	3 - 7 %	agente de tonicidad
Metilparabeno	0,4 - 2,4 mg/ml	0,04 - 0,24 %	conservante
Propilparabeno	0,05 - 0,3 mg/ml	0,01 - 0,03 %	conservante
Trihidrato de acetato de sodio	5 - 15 mM		tampón
Ácido acético			tampón
Etanol	50 - 20 mg/ml	5 - 20 %	codisolvente/conservante
HCl o NaOH	según sea necesario	según sea necesario	ajuste de pH
Agua para inyección			solvente

La siguiente formulación es un ejemplo no limitante de una formulación de buprenorfina en dosis alta adecuada:

TABLA 1B

Componentes	Cantidad, mg	Porcentaje	Función
Buprenorfina HCl (base libre equivalente)	1,8	0,18	agente activo
Dextrosa anhidra	50,0	5,0	agente de tonicidad
Metilparabeno	1,8	0,18	conservante
Propilparabeno	0,2	0,02	conservante
Trihidrato de acetato de sodio	0,2	0,02	tampón
Ácido acético	0,5	0,05	tampón
Etanol	100,0	10,0	codisolvente/conservante
HCl o NaOH	según sea necesario	según sea necesario	ajuste de pH a aproximadamente pH 4,0
Agua	hasta 1 ml		solvente

El volumen de dosis de buprenorfina en una formulación puede depender de la concentración de la solución de buprenorfina y la dosis de buprenorfina. Por ejemplo, para controlar el volumen administrado al mamífero cuando se administran dosis más altas de buprenorfina, puede aumentarse la concentración de buprenorfina. Como se presenta en la Tabla 1C a continuación, se puede usar un volumen de dosis de 0,075 ml/kg para administrar una dosis de 0,06 mg/kg a una concentración de 0,8 mg/ml; se puede usar un volumen de dosis de 0,033 ml/kg para administrar una dosis de 0,06 mg/kg a una concentración de 1,8 mg/ml; se puede usar un volumen de dosis de 0,025 ml/kg para administrar una dosis de 0,06 mg/kg a una concentración de 2,4 mg/ml; se puede usar un volumen de dosis de 0,3 ml/kg para administrar una dosis de 0,24 mg/kg a una concentración de 0,8 mg/ml; se puede usar un

5 volumen de dosis de 0,13 ml/kg para administrar una dosis de 0,24 mg/kg a una concentración de 1,8 mg/ml; se puede usar un volumen de dosis de 0,1 ml/kg para administrar una dosis de 0,24 mg/kg a una concentración de 2,4 mg/ml; se puede usar un volumen de dosis de 0,2 ml/kg para administrar una dosis de 0,48 mg/kg a una concentración de 2,4 mg/ml; se puede usar un volumen de dosis de 0,3 ml/kg para administrar una dosis de 0,72 mg/kg a una concentración de 2,4 mg/ml; se puede usar un volumen de dosis de 1,25 ml/kg para administrar una dosis de 1,0 mg/kg a una concentración de 0,8 mg/ml; se puede usar un volumen de dosis de 0,56 ml/kg para administrar una dosis de 1,0 mg/kg a una concentración de 1,8 mg/ml; y se puede usar un volumen de dosis de 0,42 ml/kg para administrar una dosis de 1,0 mg/kg a una concentración de 2,4 mg/ml. En realizaciones, se puede usar un volumen de dosis de buprenorfina de 0,13 ml/kg para administrar una dosis de buprenorfina de 0,24 mg/kg a una concentración de 1,8 mg/ml.

TABLA 1C

Volumen de dosis (ml/kg)	Dosis (mg/kg)	Concentración (mg/ml)
0,075	0,06	0,8
0,033	0,06	1,8
0,025	0,06	2,4
0,3	0,24	0,8
0,13	0,24	1,8
0,1	0,24	2,4
0,2	0,48	2,4
0,3	0,72	2,4
1,25	1,0	0,8
0,56	1,0	1,8
0,42	1,0	2,4

15 Las composiciones desveladas se pueden administrar durante un período que oscila de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 48 horas. Las composiciones desveladas se pueden administrar dos veces al día, una vez al día, un día de por medio, cada dos días o cada 48 horas. En realizaciones, la composición desvelada se administra una vez al día.

20 Las composiciones y procedimientos desvelados proporcionan una analgesia adecuada durante un período prolongado de tiempo. El término "prolongado" se refiere a un período de al menos aproximadamente 12 horas, un período de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 72 horas, o un período de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas. En realizaciones, las composiciones y procedimientos desvelados proporcionan una analgesia adecuada durante hasta aproximadamente 72 horas. Debería apreciarse que la duración del alivio del dolor variará dependiendo de la tolerancia al dolor del mamífero que necesite alivio del dolor.

Habiendo descrito ahora la presente divulgación en detalle, la misma se entenderá más claramente por referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen solo con fines ilustrativos y no pretenden ser limitantes de la divulgación.

25 **Ejemplos**

En los ejemplos a continuación, los mamíferos estudiados fueron gatos adultos. Los gatos fueron alojados individualmente. Se brindó comida fresca y agua *ad libitum*. Los gatos se pesaron antes de la dosificación. Los pesos corporales se usaron para calcular los volúmenes de dosis administrados. Los gatos se dosificaron por kilogramo.

30 Se usaron varias formulaciones diferentes de buprenorfina en los ejemplos. Una formulación de buprenorfina utilizada fue Buprenex® (buprenorfina), que es una solución inyectable de 0,3 mg/ml inyectable disponible en el mercado, marcada para su uso humano (Reckitt Benckiser Pharmaceuticals Inc.). Otras formulaciones de buprenorfina de liberación no prolongada utilizadas incluyen formulaciones que contienen buprenorfina así como el 5 % de dextrosa, 2,3 mg/ml de metilparabeno y 0,3 mg/ml de propilparabeno a un pH de 5,2. Otra formulación contenía buprenorfina, el 5 % de dextrosa, el 10 % de etanol, 1,8 mg/ml de metilparabeno, 0,2 mg/ml de propilparabeno y un tampón de acetato 10 mM a un pH de 5,2. Otras formulaciones contenían buprenorfina así como el 5 % de dextrosa a un pH de 4,7, 5,4, 6,11 o 6,28.

Ejemplo 1: Concentración plasmática de buprenorfina en el tiempo para gatos

Buprenex® se usó en los siguientes ejemplos. Una jeringa con una aguja de 22 g se llenó con el volumen apropiado de buprenorfina o control y se administró por inyección subcutánea en la base del cuello entre los omoplatos.

5 Se tomaron muestras de sangre antes de la administración de buprenorfina y a aproximadamente 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 20, 24, 36, 48 y 72 horas después de la dosificación. Se recogieron muestras de sangre mediante venopunción yugular directa en un Vacutainer que contenía heparina de litio. El volumen de cada muestra fue de aproximadamente 1,5 ml. Las muestras de sangre se colocaron inmediatamente en hielo y se centrifugaron a aproximadamente 4 °C durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 3000 rpm para la preparación del plasma. Las muestras de plasma se congelaron inmediatamente en hielo seco y se almacenaron a -70 °C hasta el análisis.

10 Como se expone en la Tabla 2, se controlaron seis grupos de tratamiento para determinar el perfil de plasma para diversas vías de administración y dosificación.

TABLA 2

Grupo	N.º de animales	Vía de administración	Formulación
1	6	SQ	placebo (solución salina)
2	3	IM	0,02 mg de buprenorfina
3	3	SQ	0,02 mg de buprenorfina
4	6	SQ	0,06 mg de buprenorfina
5	6	SQ	0,12 mg de buprenorfina
6	6	SQ	0,24 mg de buprenorfina

15 El primer grupo consistió en un grupo control, en el que a seis gatos se les administró placebo (solución salina) por vía subcutánea (en lo sucesivo, "control SQ"). En el segundo grupo, a un total de tres gatos se les administraron 0,02 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal por la vía de administración intramuscular (en adelante "0,02 mg/kg IM"). En el tercer grupo, a un total de tres gatos se les administraron 0,02 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal por la vía de administración intramuscular (en lo sucesivo "0,02 mg/kg SQ"). En el cuarto grupo, a un total de seis gatos se les administraron 0,06 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal por la vía de administración intramuscular (en lo sucesivo, "0,06 mg/kg SQ"). En el quinto grupo, a un total de seis gatos se les administraron 0,12 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal por la vía de administración intramuscular (en adelante "0,12 mg/kg SQ"). En el grupo final, a un total de seis gatos se les administraron 0,24 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal por la vía de administración intramuscular (en lo sucesivo, "0,24 mg/kg SQ").

20 Independientemente del grupo de tratamiento, se extrajo plasma de cada gato del grupo cada cuatro horas, durante un período de 48 horas, y se analizó para determinar la concentración de buprenorfina en mg/ml. Los resultados del estudio del perfil de plasma se exponen en la Figura 1 que demuestra la efectividad de los procedimientos de tratamiento desvelados. En particular, la Figura 1 ilustra que los grupos de tratamiento Control SQ, 0,02 mg/kg IM y 0,02 mg/kg SQ mostraron concentraciones plasmáticas de buprenorfina despreciables después de aproximadamente 8 horas. Sin embargo, en contraste, los grupos de tratamiento de 0,06 mg/kg SQ, 0,12 mg/kg y 0,24 mg/kg SQ mostraron concentraciones plasmáticas de buprenorfina efectivas 24 horas después de la dosificación inicial. No se observaron efectos secundarios significativos en los animales del estudio, como un cambio en los ritmos cardíacos y respiratorios.

Ejemplo 2A: Caracterización de dosis

35 Se realizaron estudios para evaluar la eficacia sobre la duración de la analgesia de una solución inyectable de buprenorfina de liberación no prolongada administrada a dosis superiores a las convencionales. Se realizaron estudios de umbral térmico y estudios quirúrgicos para evaluar la eficacia de la solución inyectable de buprenorfina en dosis altas de liberación no prolongada. Se realizaron cinco estudios en los que se evaluaron ocho grupos de tratamiento.

40 El objetivo principal de estos estudios fue determinar los efectos analgésicos de las soluciones inyectables de buprenorfina en gatos a dosis subcutáneas de: 0 (solución salina), 0,02, 0,06, 0,12 y 0,24 mg/kg. Se realizaron estudios adicionales para determinar si la concentración de la solución inyectable de buprenorfina influyó en la analgesia. La concentración de la solución inyectable de buprenorfina aumentó de 0,3 mg/ml a 1,2 mg/ml, y el volumen de la dosis se mantuvo en aproximadamente 0,03 a 0,2 ml/kg. Además, la dosis de 0,12 mg/kg se evaluó a

45

las concentraciones de: 0,3 mg/ml, 0,6 mg/ml y 1,2 mg/ml.

- 5 Los grupos de tratamiento se resumen en la Tabla 4. El grupo de tratamiento 1 se incluye porque 0,02 mg/kg es la dosis más común recomendada en la bibliografía para el dolor postoperatorio en gatos. A los gatos se les administró una dosis subcutánea de buprenorfina o artículo de control. La efectividad se evaluó determinando el umbral térmico de cada gato en puntos de tiempo prescritos. Se tomaron muestras de sangre en puntos de tiempo prescritos para la determinación de las concentraciones plasmáticas de buprenorfina.

TABLA 4: Grupos de tratamiento

Grupo	N.º de gatos	Nivel de dosis (mg/kg)	Concentración de buprenorfina (mg/ml)	Formulación
1	6	Salina	N/D	Solución salina fisiológica
2	3	0,02	0,3	Buprenex®
3	6	0,06	1,2	Buprenorfina HCl en dextrosa al 5 % 2,3 mg/ml metilparabeno 0,3 mg/ml propilparabeno pH = 5,2
4	6	0,12	1,2	Buprenorfina HCl en dextrosa al 5 % 2,3 mg/ml metilparabeno 0,3 mg/ml propilparabeno pH = 5,2
5	6	0,24	1,2	Buprenorfina HCl en dextrosa al 5 % 2,3 mg/ml metilparabeno 0,3 mg/ml propilparabeno pH = 5,2
6	3 3	0,12	0,3	Buprenex®
7	3	0,12	0,6	Buprenorfina HCl en dextrosa al 5 % pH = 6,28
8	3	0,12	1,2	Buprenorfina HCl en dextrosa al 5 % pH = 6,11

- 10 Se realizaron estudios de umbral térmico y se determinaron las concentraciones plasmáticas de buprenorfina en puntos de tiempo prescritos. El umbral térmico se determinó usando el dispositivo como lo describe Dixon en "A thermal threshold testing device for evaluation of analgesics in cats." Res Vet Sci 2002; 72 (3): 205-210 que se incorpora en el presente documento como referencia. La estimulación térmica fue proporcionada por una sonda que se mantuvo en posición en el tórax afeitado del gato mediante una vejiga de presión conectada a una banda elástica. Esto aseguró que hubiera un contacto constante entre la sonda y la piel del gato. El aumento de
- 15 temperatura de la sonda fue de 0,6 °C/segundo con un corte de seguridad a 55 °C. Cada gato recibió cinco estimulaciones de umbral iniciales antes de la administración de la dosis, y después de la administración a: 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 48, 60 y 72 horas. Se registró la temperatura inicial de la piel, la temperatura de la piel de reacción y el tipo de reacción que indicaba una respuesta al aumento de la temperatura en cada evaluación de umbral.

- 20 Las concentraciones plasmáticas medias de buprenorfina y los datos del umbral térmico medio se presentan en las Figuras 2-17. Los datos del umbral térmico se presentan como la diferencia entre la temperatura de la piel inicial y de reacción. Si el artículo de prueba proporciona analgesia, la temperatura a la que reaccionó el gato aumentaba en comparación con la línea de base. En las figuras se incluye una línea horizontal, que corresponde a la temperatura inicial a la que reaccionó el gato, por lo que las diferencias entre la línea basal y los resultados después de la
- 25 administración del artículo de prueba son más fáciles de distinguir. Se usaron de tres a seis gatos en cada grupo de tratamiento. Los resultados se presentan como la media \pm desviación típica.

Como se ilustra en las Figuras 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17, los estudios de umbrales térmicos indicaron que la solución inyectable de buprenorfina en dosis altas de liberación no prolongada proporcionaba al menos 24 horas de analgesia.

- 30 Como se ilustra en la Tabla 5, a medida que la dosis aumentó de 0,02 mg/kg a 0,24 mg/kg, la concentración plasmática máxima media aumentó, y la buprenorfina permaneció detectable en el plasma durante periodos de tiempo más largos. Debe apreciarse que cualquier variabilidad en los niveles plasmáticos de buprenorfina media

puede atribuirse a las diferencias en las tasas de metabolismo o eliminación de buprenorfina entre los animales del estudio.

TABLA 5: Comparación de las concentraciones medias de plasma de buprenorfina de diferentes dosis

Dosis (mg/kg)	Concentración de buprenorfina del artículo de prueba (mg/ml)	Concentración plasmática máxima estimada (ng/ml)	Tiempo estimado para alcanzar la concentración plasmática máxima (horas)	Duración estimada de la concentración detectable en plasma (horas)
0,02	0,3	1,3	1	12
0,06	1,2	3,2	0,5	48
0,12	1,2	9,3	1	72
0,24	1,2	13,6	0,5	72

- 5 Además, las diferentes concentraciones de solución inyectable de buprenorfina (0,3, 0,6 y 1,2 mg/ml) a una dosis de 0,12 mg/kg no parecían afectar el umbral térmico.

TABLA 6: Comparación de las concentraciones plasmáticas medias de buprenorfina en diferentes concentraciones de ensayo de concentración de buprenorfina

Dosis (mg/kg)	Concentración de buprenorfina del artículo de prueba (mg/ml)	Concentración plasmática máxima estimada (ng/ml)	Tiempo estimado para alcanzar la concentración máxima de plasma (horas)	Duración estimada de la concentración detectable en plasma (horas)
0,12	0,3	6,6	0,5	48
0,12	0,6	14,8	1	72
0,12	1,2	9,3	1	72

- 10 Los datos del umbral térmico indicaron que las dosis más altas de buprenorfina parecen dar como resultado una analgesia más prolongada. La buprenorfina administrada a 0,02 mg/kg pareció proporcionar analgesia durante aproximadamente 20 horas en este modelo. Cuando aumentaron las dosis, la duración de la analgesia pareció aumentar a 24-28 horas, pero no pareció haber una clara diferencia entre las tres dosis más altas (0,06 mg/kg, 0,12 mg/kg y 0,24 mg/kg) en este modelo. Los tres grupos de tratamiento tenían curvas de umbral térmico similares (Figuras 9, 13 y 15). Por lo tanto, una única dosis alta de una formulación de buprenorfina de liberación no prolongada parece tener una duración de 24 a 28 horas de analgesia adecuada.
- 15

Ejemplo 2B: administración de buprenorfina en gatos para el tratamiento del dolor postoperatorio

- 20 Con base en los resultados anteriores, y un uso previsto para dosis altas de buprenorfina para el dolor postoperatorio en mamíferos, se realizaron estudios quirúrgicos. Los gatos estudiados se sometieron a una ovariectomía o un procedimiento ortopédico (ungulectomía) y se controlaron para determinar la efectividad del control del dolor postoperatorio. Los objetivos de estos estudios fueron evaluar la capacidad de una única dosis alta de una formulación de liberación no prolongada de buprenorfina para proporcionar al menos 24 horas de analgesia después del procedimiento quirúrgico y para evaluar la capacidad de la buprenorfina para controlar el dolor postoperatorio durante 72 horas con tres administraciones de la formulación con 24 horas de diferencia.

- 25 Se realizaron tres estudios. El personal del estudio estaba cegado al tratamiento. Los estudios evaluaron la capacidad de la solución inyectable de buprenorfina de liberación no prolongada para controlar el dolor postoperatorio de los tejidos blandos o el dolor ortopédico durante 24 horas con una única dosis de buprenorfina administrada una hora antes de la cirugía. La solución inyectable se administró una hora antes de la inducción de la anestesia debido a que los datos del umbral térmico indicaban una aparición de una hora de analgesia después de la administración. También se evaluó la eficacia de dos dosis adicionales, a las 24 y 48 horas, para controlar el dolor postoperatorio hasta 72 horas después de la primera inyección. La solución inyectable de buprenorfina se administró en varias dosis diferentes.
- 30

Los gatos hembras y machos se obtuvieron de los refugios locales y se identificaron con el número de identificación provisto por el refugio. Los gatos inscritos en el estudio tenían entre seis meses y cuatro años de edad, pesaban

entre dos y diez kilogramos, no estaban preñadas y no amamantaban, por lo general gozaban de buena salud y tenían una buena disposición que permitía realizar los procedimientos del estudio. Además, los gatos no habían recibido ningún medicamento dentro de los 30 días previos al inicio del estudio, o durante el estudio (excepto antibióticos).

- 5 Los gatos se alojaron solos en la sala de felinos del Centro de Especialidades Veterinarias en jaulas Snyder convencionales (26 pulgadas de profundidad x 21 pulgadas de ancho x 25 pulgadas de alto). La iluminación fluorescente estaba encendida de 8 AM a 6 PM. La temperatura se controló a distancia y se mantuvo a 65-72 °F (18-22 °C). Los alimentos y el agua se ofrecieron en tazones de acero inoxidable. Se permitió que los gatos se aclimataran a su nuevo entorno durante 24 horas antes de que se realizaran los procedimientos. Antes de la administración de medicamentos y cirugía, se proporcionó un historial médico y se realizó un examen físico en cada gato.

A tres grupos diferentes de gatos se les administró buprenorfina después de un procedimiento de ovariectomía y se les controló para determinar la efectividad del control del dolor postoperatorio. Específicamente, cada uno de los tres grupos consistió en nueve gatos hembra.

- 15 A cada uno de los tres grupos de tratamiento se le administró una dosis diferente de buprenorfina por administración subcutánea. Se usaron dosis incrementadas de buprenorfina (0,06, 0,12 y 0,24 mg/kg) a una concentración de solución de 1,2 o 2,4 mg/ml a un intervalo de dosificación de 24 horas. El primer grupo recibió 0,06 mg/kg de peso corporal total como cantidad de dosificación diaria total, el segundo grupo recibió 0,12 mg/kg de peso corporal total como cantidad de dosificación diaria total, y el tercer grupo recibió 0,24 mg/kg de peso corporal total como cantidad de dosificación diaria total. Se administraron un total de tres dosis de buprenorfina a cada gato en los respectivos grupos de tratamiento a intervalos de 24 horas durante un total de 72 horas.

- 25 La buprenorfina y las premedicaciones (acepromazina, 0,05 mg/kg SQ y atropina, 0,04 mg/kg SQ) se administraron una hora antes de la inducción de la anestesia. La buprenorfina y las premedicaciones se administraron como inyecciones separadas. Se administraron dos dosis más de buprenorfina a las 24 y 48 horas después de la primera dosis. Además, se incluyó un grupo en el que se administró buprenorfina a la dosis convencional de 0,02 mg/kg cada ocho horas durante 72 horas para comparación. Los grupos de tratamiento se resumen en la Tabla 4.

- 30 La anestesia se indujo con propofol, 4-6 mg/kg por vía intravenosa, de manera lenta hasta el efecto y el gato fue entubado. La anestesia se mantuvo con sevoflurano. La concentración de sevoflurano se mantuvo en el entorno adecuado para proporcionar un plano quirúrgico de anestesia durante toda la cirugía. Se administraron fluidos electrolíticos equilibrados a 10 ml/kg/hora durante la cirugía para mantener la presión sanguínea. La ovariectomía se realizó siguiendo los estándares de práctica actuales utilizando un abordaje abdominal de línea media. La ungulectomía se realizó siguiendo los estándares de práctica actuales, usando un bisturí o un láser. Cada procedimiento se usó en cinco gatos. Si el gato fue castrado, además de la ungulectomía, se hizo siguiendo los estándares de práctica actuales.

- 35 La frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria iniciales se midieron inmediatamente antes de la administración de buprenorfina y tres minutos después de la inducción de la anestesia. La frecuencia cardíaca, el electrocardiograma, la frecuencia respiratoria, el CO₂ al final de la espiración, la saturación de la hemoglobina (SpO₂), la temperatura corporal y la presión sanguínea indirecta o directa se controlaron a intervalos de cinco minutos durante la cirugía.

- 40 La sedación, la excitación y la analgesia/dolor se evaluaron mediante un procedimiento de sedación, excitación y puntuación del dolor. Una sola persona hizo todas las evaluaciones para un gato individual. Si coinciden un punto de tiempo de evaluación y un punto de tiempo de administración de fármaco, la evaluación se realizó antes de administrar la dosis. Estos puntos de tiempo fueron: 24 y 48 horas.

- 45 Se midieron la sedación, la excitación y el dolor/analgesia basales (inmediatamente antes de la administración de buprenorfina) en cada gato. Después de la cirugía, se colocó al gato sobre una toalla y se controló continuamente en el período postoperatorio inmediato hasta la extubación. Los grupos de tratamiento se controlaron continuamente durante el transcurso del período de 72 horas para determinar si el régimen de 24 horas para cada grupo tenía éxito para aliviar el dolor de los gatos. Los gatos fueron controlados para detectar sedación, excitación y dolor/analgesia postoperatoria dentro de los 30 minutos de la extubación, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 48, 56 y 72 horas después de la administración del artículo de prueba. Se ofrecieron a los gatos agua y comida para gatos a voluntad cuatro horas después de la recuperación. Si en algún momento durante el estudio (no solo en los puntos de tiempo predeterminados) el evaluador pensaba que el gato pudiera tener dolor, se llevó a cabo una evaluación.

- 55 Después de finalizar la sedación, la excitación y la evaluación del dolor, el evaluador utilizó su juicio clínico para determinar si era necesario rescatar al gato. La primera medicación de rescate administrada fue meloxicam (0,1 mg/kg SQ). Si el primer rescate no proporcionaba una analgesia adecuada, se administró un segundo rescate (hidromorfona 0,3 mg/kg SQ).

El tratamiento se consideró exitoso si el gato pasó todo el período de 72 horas sin necesidad de medicamentos adicionales para el dolor, aparte de las tres dosis de buprenorfina. Por el contrario, si un gato requirió rescate

durante el período de estudio, se consideró un fracaso del tratamiento. Las formulaciones de buprenorfina usadas en los estudios quirúrgicos se resumen en la Tabla 7.

TABLA 7

Formulación de buprenorfina	
1	Buprenex®
2	Buprenorfina HCl en dextrosa al 5 %, pH = 4,7-5,4
3	Buprenorfina HCl en dextrosa al 5 %, pH = 5,4
4	Buprenorfina HCl en 5 % de dextrosa 10 % de etanol 1,8 mg/ml de metilparabeno 0,2 mg/ml de propilparabeno Tampón de acetato 10 mM pH = 5,2

- 5 Los resultados del estudio se incluyen en la Tabla 8 a continuación. Los resultados que se muestran a continuación también incluyen las tasas de éxito del tratamiento para gatos a los que se administró la dosis baja típica de 0,02 mg/kg por vía subcutánea.

TABLA 8: Tasa de éxito para el tratamiento de 24 horas con buprenorfina subcutánea

Grupo	N.º de animales de estudio	Procedimiento quirúrgico	Formulación	Dosis (mg/kg)	Volumen (mg/ml)	Frecuencia (h)	Tasa de éxito (porcentaje)
1	3	OHE	1	0,02	0,3	8	33
2	9	OHE	2	0,06	1,2	24	78
3	9	OHE	2	0,12	1,2	24	56
4	9	OHE	2	0,24	1,2	24	100
5	10	OYN	3	0,24	1,2	24	70
6	6	OHE	4	0,24	2,4	24	83

OHE = Ovariohisterectomía
OYN = Ungulectomía

- 10 En este estudio, la dosis de 0,24 mg/kg fue la más efectiva (100 % [0,24 mg/kg], frente al 33 % [0,02 mg/kg], 56 % [0,12 mg/kg] y 78 % [0,06 mg/kg]). La dosis utilizada convencionalmente de buprenorfina de 0,02 mg/kg administrada cada ocho horas tuvo una tasa de éxito del 33 %, y se incluyeron los resultados para la comparación. Con base en la tasa de éxito del 100 % en el control del dolor de los tejidos blandos, la dosis de 0,24 mg/kg se evaluó en un modelo de cirugía ortopédica (ungulectomía) en los gatos. La tasa de éxito en este estudio fue del
- 15 70 %. La tasa de éxito se consideró aceptable y no fue inesperada porque las ungulectomías son más dolorosas que las ovariohisterectomías.

Se realizó un tercer estudio porque se modificó la formulación de la buprenorfina (se añadió conservante y se aumentó la concentración). La eficacia de la nueva formulación debe ser confirmada. Se usó una cirugía de tejidos blandos (ovariohisterectomía). La tasa de éxito de la dosis de 0,24 mg/kg fue del 83 %.

- 20 Como puede verse en la Tabla 8, las dosis más altas de buprenorfina dieron como resultado tasas de éxito más

altas en comparación con la dosis baja tradicional de 0,02 mg/kg. Estos hallazgos son consistentes con la capacidad de una formulación de buprenorfina de liberación no prolongada de dosis alta para proporcionar una analgesia prolongada adecuada a un mamífero.

Ejemplo 3: Estudios de seguridad

- 5 La siguiente formulación de buprenorfina se probó en diversas dosificaciones para determinar la seguridad de una formulación de buprenorfina de liberación no prolongada de dosis alta.

Componente	Cantidad
buprenorfina	2,4 mg/ml
dextrosa	5 %
metilparabeno	1,8 mg/ml
propilparabeno	0,2 mg/ml
tampón de acetato	10 mM
etanol	10 %

El pH de la formulación se ajustó a aproximadamente 4,0.

- 10 Este estudio consistió en cinco grupos de tratamiento en los que había cuatro gatos (dos machos y dos hembras) por grupo de tratamiento. Los grupos de tratamiento se designaron por dosificación. Los gatos fueron separados al azar en uno de los grupos de tratamiento. Los tres grupos de tratamiento que recibieron el artículo de prueba fueron el Grupo 1 (5x, 1,2 mg/kg), el Grupo 4 (1x, 0,24 mg/kg) y el Grupo 5 (control). Los Grupos 2 y 3 no fueron dosificados.

- 15 La solución de buprenorfina se administró por inyección subcutánea durante nueve días consecutivos a tres grupos de gatos (cuatro gatos por grupo). Nueve dosis consecutivas se administraron diariamente a cada gato. Todas las dosis se administraron por vía subcutánea intraescapular. En cada administración, se observó a los gatos para el dolor en la inyección (por ejemplo, maullidos o gruñidos). El peso corporal del día anterior se utilizó para cada cálculo de dosis. Cada grupo de cuatro gatos recibió uno de los tratamientos descritos a continuación en la Tabla 9. Para la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria, cada grupo de gatos se evaluó a los 30 minutos y a 1, 2, 4 y 7 horas después de la dosis diaria.
- 20

TABLA 9: Grupos de tratamiento

Grupo	Número de animales de estudio	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Concentración (mg/ml)	Volumen de dosis (ml/kg)
1	4	Formulación de buprenorfina	1,2	2,4	0,5
2*	4	Formulación de buprenorfina	0,72	2,4	0,3
3*	4	Formulación de buprenorfina	0,48	2,4	0,2
4	4	Formulación de buprenorfina	0,24	2,4	0,1
5	4	Salina	0	ND	0,1

* Los Grupos 2 y 3 no fueron dosificados.

- 25 Las reacciones a las inyecciones se realizaron en diferentes gatos en diferentes momentos del estudio, incluido un gato de control tratado con solución salina. Todas las observaciones en el sitio de inyección fueron normales durante el estudio. Esto indicó que la administración de buprenorfina fue bien tolerada y no dio como resultado reacciones en el sitio de inyección.

Ninguna dosis de buprenorfina tuvo un efecto sobre el peso corporal durante el período de estudio. Esto probablemente se debió al hecho de que el tratamiento con buprenorfina no tuvo un efecto sobre el consumo de alimentos o agua.

5 La inducción del estreñimiento es una preocupación con la administración de opioides. En este estudio, aunque hubo variabilidad en la evidencia de defecación, ninguna dosis tuvo un efecto sobre la frecuencia de la defecación y todas las notas fecales en el estudio fueron normales. Por lo tanto, el estreñimiento no fue un problema asociado con la administración de buprenorfina en este estudio.

10 La frecuencia de la micción no pareció verse afectada por ninguna de las dosis. Además, no hubo hallazgos significativos en el análisis de orina, lo que indica que la buprenorfina no tuvo efectos perjudiciales en el sistema urinario de los gatos tratados.

15 Los efectos secundarios del comportamiento asociados con la administración de opiáceos son sedación, disforia (comportamiento maniaco) y euforia (frotarse, ronronear, rodar, amasar, etc.). La sedación y la disforia se consideran efectos negativos del comportamiento, mientras que la euforia generalmente se considera un atributo positivo. Solo un gato en el grupo 5x presentaba evidencia de sedación leve y esto fue solo en un único punto de tiempo. El mismo gato mostró signos de disforia, varias veces durante el estudio, que variaba en intensidad. Todos los grupos, incluidos los gatos tratados con control, mostraron signos de euforia durante el estudio sin diferencias aparentes entre los grupos. Los resultados indican que la buprenorfina tiene efectos negativos mínimos sobre el comportamiento y que esto solo ocurrió con la dosis 5x.

20 La dilatación de la pupila se produjo en ambos grupos de tratamiento con buprenorfina, pero este es un efecto secundario bien conocido de todos los opioides, incluida la buprenorfina administrada a dosis mucho más bajas (es decir, 0,02 mg/kg) y no se considera un efecto secundario perjudicial.

25 Ninguna dosis de la buprenorfina formulada tuvo un efecto clínicamente relevante en los parámetros de patología clínica. Varios gatos mostraron un leucograma de estrés (leucocitosis con neutrofilia madura) pero esta es una respuesta atípica para los gatos que están "estresados" (es decir, que se manipulan durante un estudio). Dos gatos diferentes mostraron signos de deshidratación leve durante el estudio, pero estuvieron limitados a uno o dos puntos de tiempo durante todo el estudio. Debido a la naturaleza leve y la duración limitada de la deshidratación no se considera clínicamente relevante. Se sospecha que la hiperpotasemia leve observada en varios gatos fue un artefacto porque no hubo otras anomalías hematológicas. La presencia de sangre y proteína en la orina muy probablemente es el resultado de una inflamación inducida por cistocentesis repetida. En resumen, ninguno de los
30 cambios de patología clínica leve son clínicamente relevantes.

La temperatura corporal estuvo dentro de los límites aceptables durante todo el estudio en todos los grupos de tratamiento, lo que indica que la buprenorfina formulada no afectó la capacidad de los gatos de estudio para termorregularse.

35 Ninguna de las dosis de buprenorfina tuvo un efecto sobre la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria o la presión arterial media durante el estudio. Todas las auscultaciones de corazón y pulmón fueron normales.

Por lo tanto, en base a estos hallazgos, las formulaciones de buprenorfina de liberación no prolongada de dosis alta son seguras, incluso cuando se administran a cinco veces la dosis de 0,24 mg/kg, y tres veces más tiempo que la duración prevista de administración.

REIVINDICACIONES

1. Buprenorfina para su uso en un procedimiento para producir un efecto analgésico prolongado en un mamífero por administración subcutánea o intramuscular de una dosis única de buprenorfina de 0,04 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal total de mamífero a 2 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal total de mamífero, en el que la buprenorfina se administra como una forma de dosificación de liberación no prolongada que proporciona una analgesia adecuada al mamífero durante un período de al menos doce horas.
2. Buprenorfina para su uso según la reivindicación 1, en el que el mamífero comprende caninos y felinos.
3. Buprenorfina para su uso según la reivindicación 1, en el que el mamífero comprende un felino.
4. Buprenorfina para su uso según la reivindicación 1, en el que la dosis alta de buprenorfina comprende:
 - de 0,06 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal total de mamífero a 1,0 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal total de mamífero;
 - de 0,1 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal total de mamífero a 0,5 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal total de mamífero; o
 - de 0,12 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal total de mamífero a 0,3 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal total de mamífero.
5. Buprenorfina para su uso según la reivindicación 1, en el que la dosis alta de buprenorfina proporciona una analgesia adecuada al mamífero durante un período de tiempo seleccionado entre los grupos que consisten en 12 horas, 24 horas y 48 horas.
6. Buprenorfina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un procedimiento para producir un efecto analgésico prolongado en un felino, comprendiendo el procedimiento la etapa de administrar por vía parenteral una dosis única de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en el que la buprenorfina se administra como una forma de dosificación de liberación no prolongada de 0,04 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal total de mamífero a 2 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal total de mamífero, en el que dicha dosificación proporciona una analgesia adecuada al felino durante un período de 12 horas a 48 horas, en el que la administración parenteral comprende administración subcutánea o administración intramuscular.
7. Buprenorfina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para el uso de la reivindicación 6, en la que la dosis alta de buprenorfina comprende:
 - de 0,06 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal total de mamífero a 1,0 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal total de mamífero;
 - de 0,1 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal total de mamífero a 0,5 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal total de mamífero; o
 - de 0,12 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal total de mamífero a 0,3 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal total de mamífero.
8. Buprenorfina para su uso en un procedimiento para producir un efecto analgésico prolongado en un felino, comprendiendo el procedimiento la administración subcutánea al felino de una dosis única de buprenorfina que oscila desde 0,12 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal del felino a 0,3 mg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal del felino,

en el que dicha dosis se proporciona en forma de liberación no prolongada que contiene una forma de dosificación de buprenorfina y en el que dicha dosificación proporciona analgesia adecuada al felino durante un período que oscila entre 18 horas y 30 horas.
9. Una composición de liberación no prolongada para la administración subcutánea o intramuscular a un mamífero, comprendiendo la composición:
 - de 0,6 mg/ml a 3,0 mg/ml de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. La composición de la reivindicación 9, en la que la composición comprende:
 - 1,8 mg/ml de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; o
 - 2,4 mg/ml de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
11. La composición de la reivindicación 9, en la que la composición comprende:
 - del 3 % al 5 % (v/v) de un agente de ajuste de la tonicidad;
 - de 0,05 a 2,5 mg/ml de al menos un agente antimicrobiano; y/o
 - del 5 % al 20 % de etanol.

Figura 1

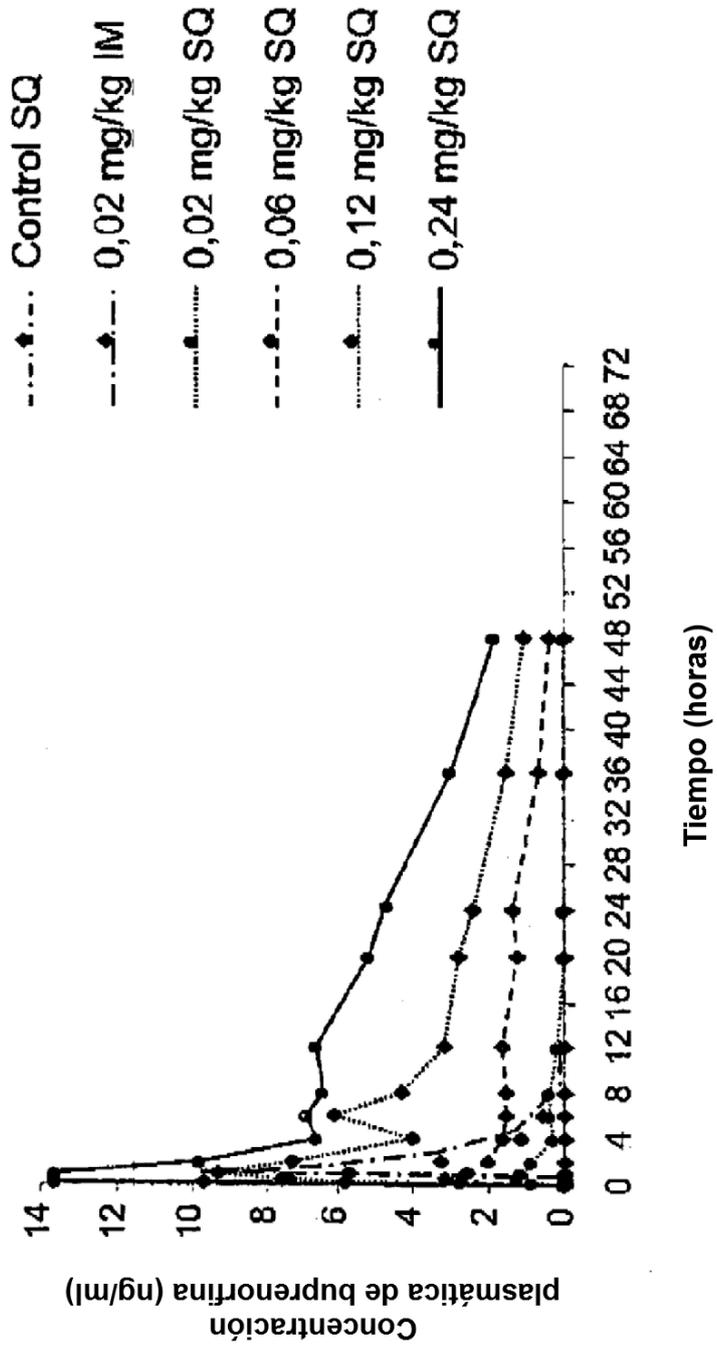


Figura 2

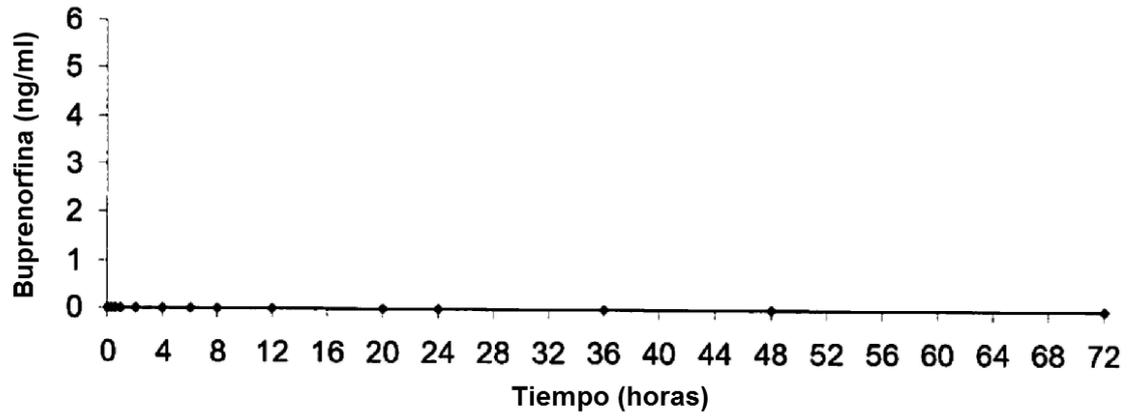


Figura 3

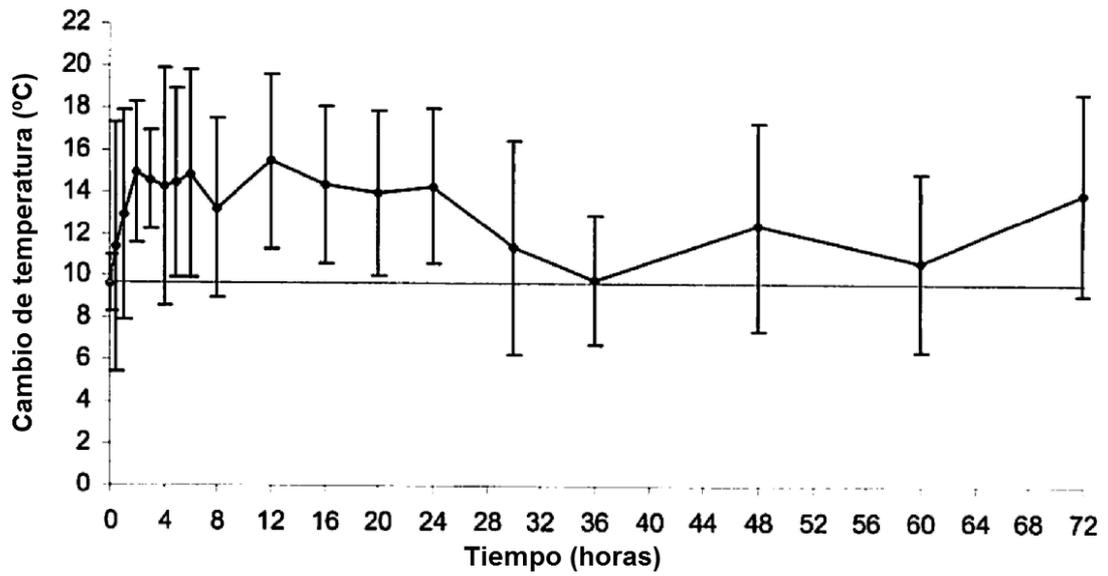


Figura 4

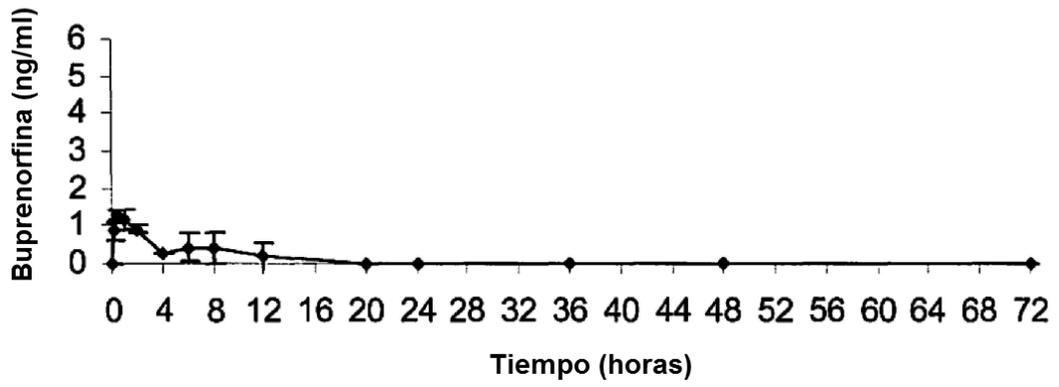


Figura 5

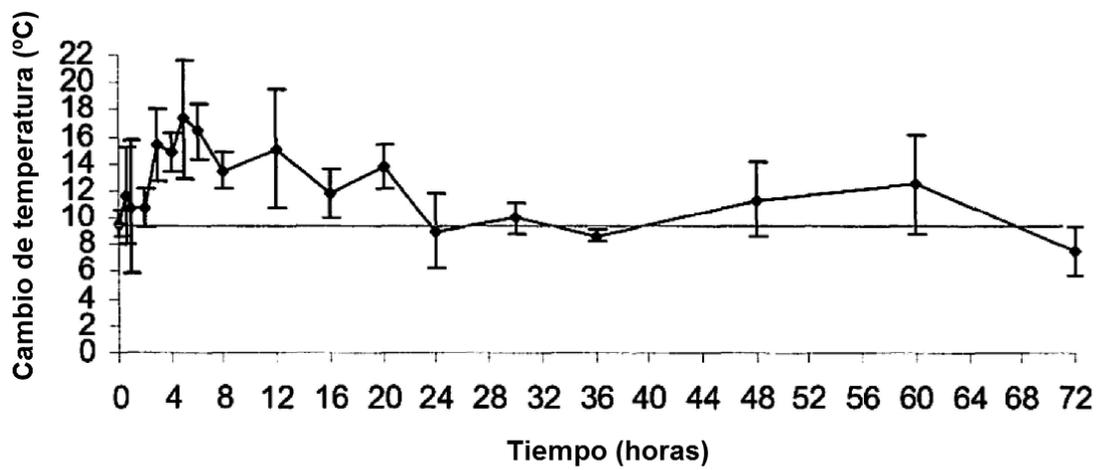


Figura 6

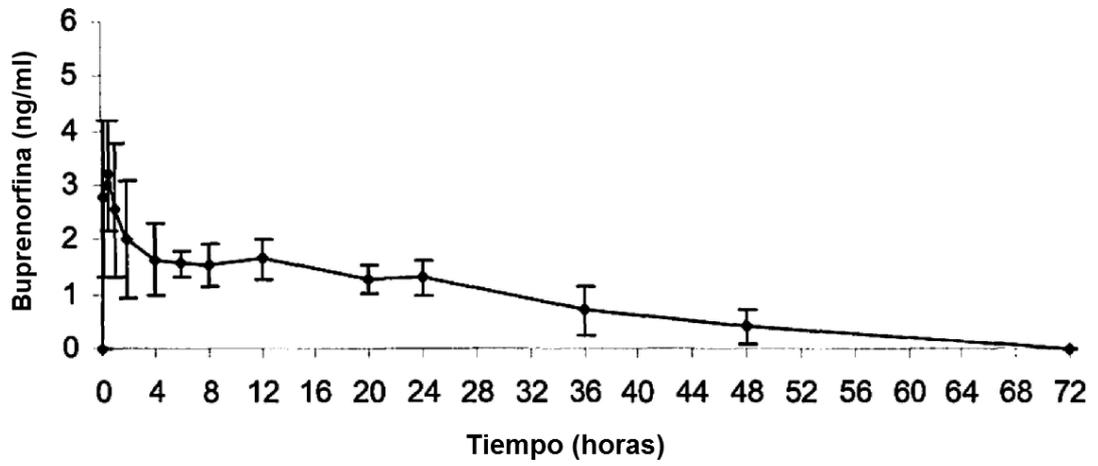


Figura 7

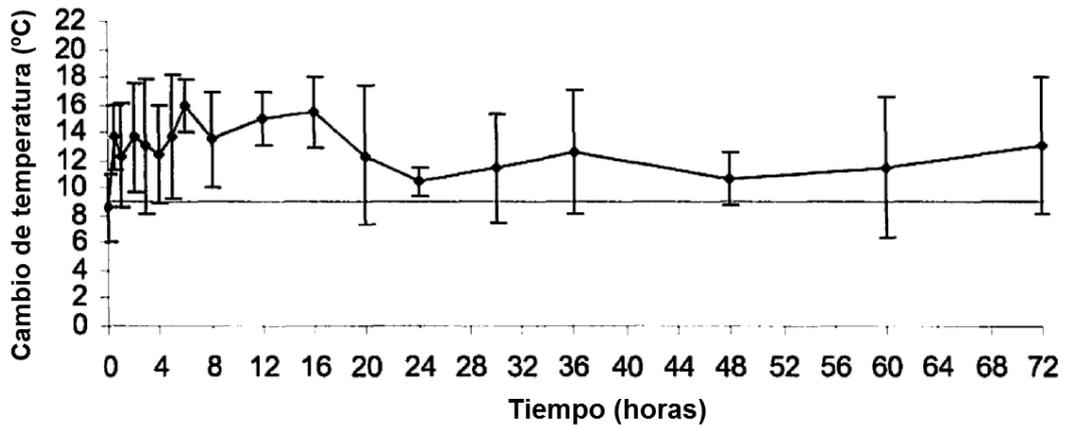


Figura 8

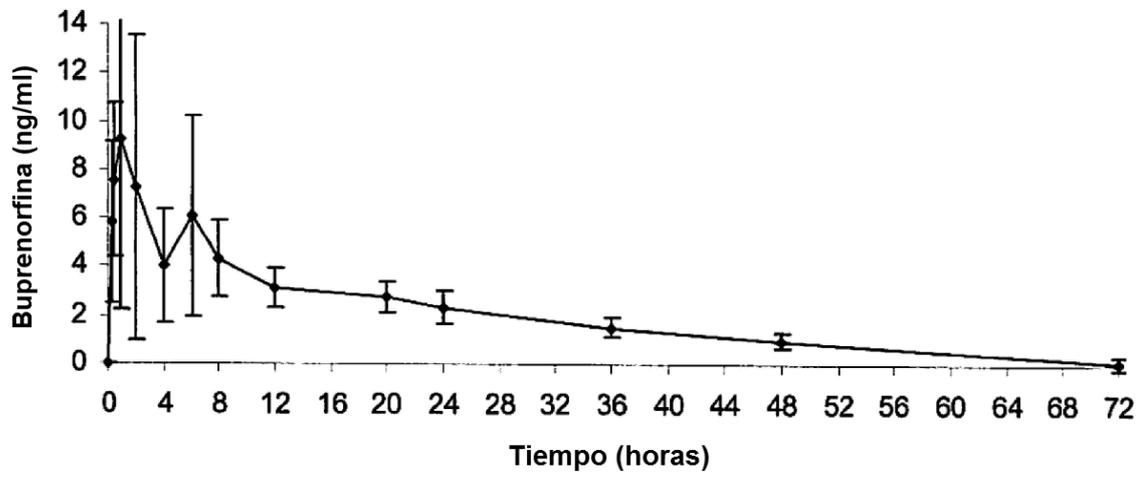


Figura 9

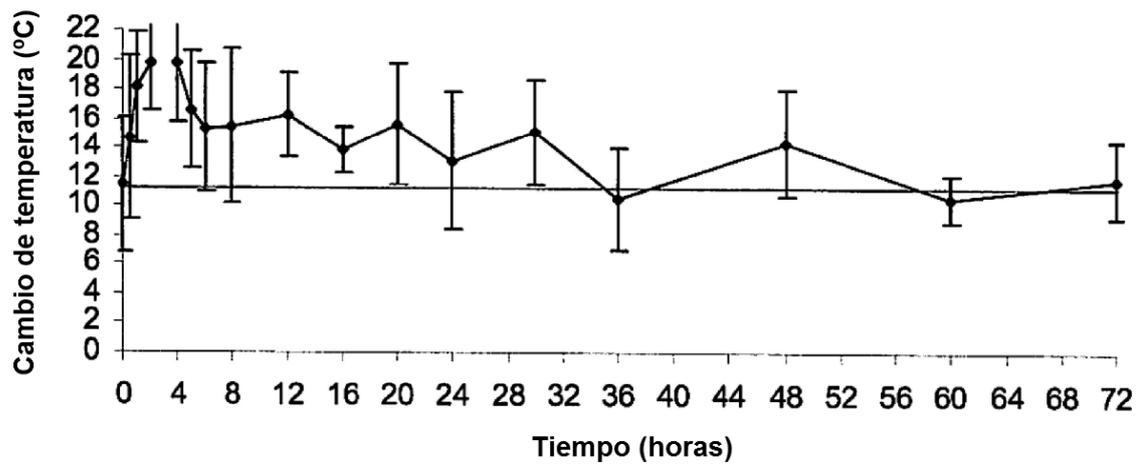


Figura 10

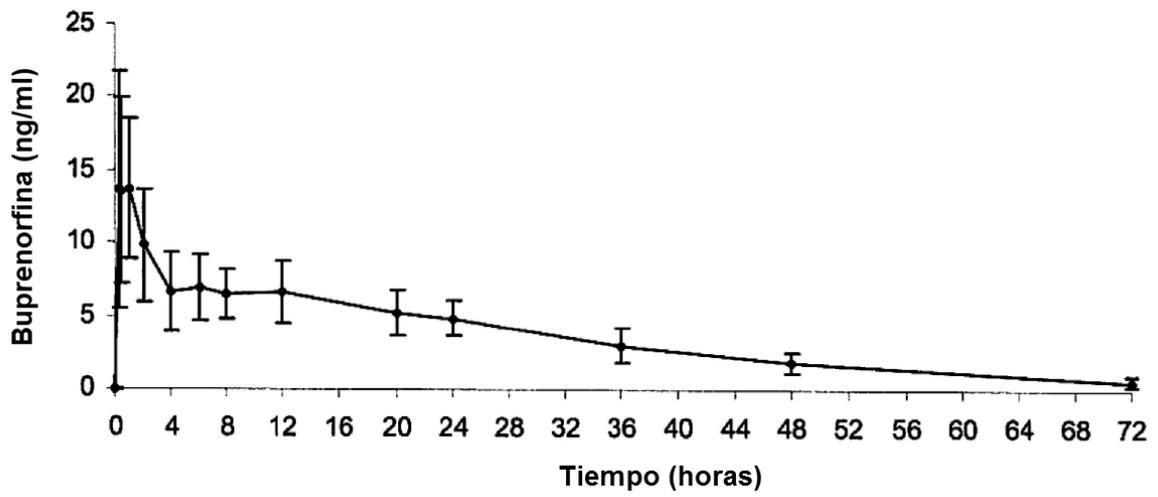


Figura 11

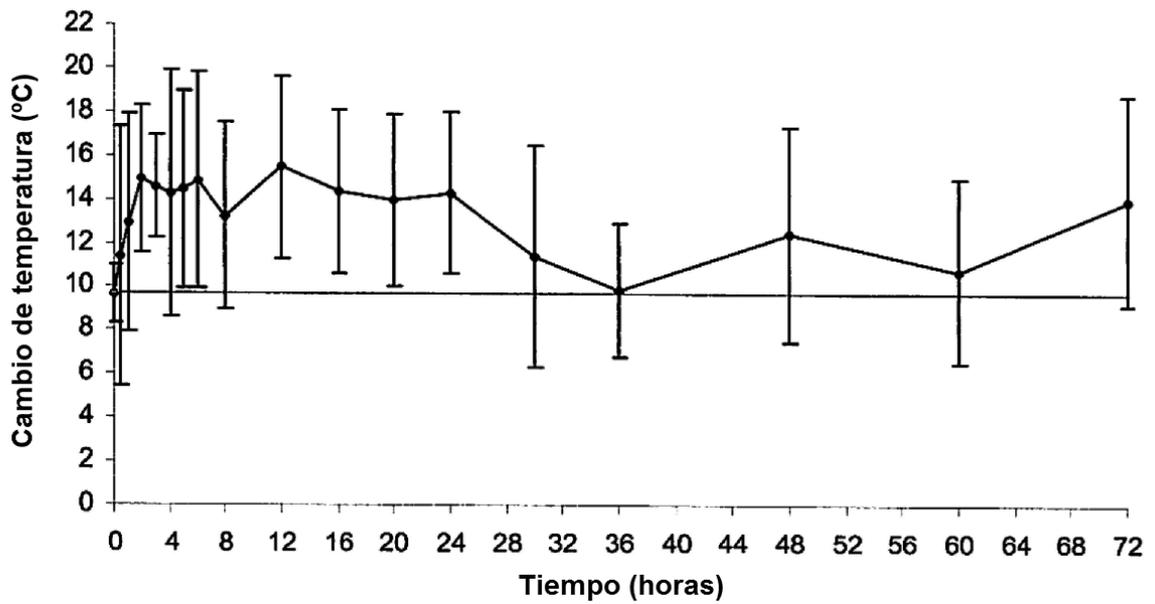


Figura 12

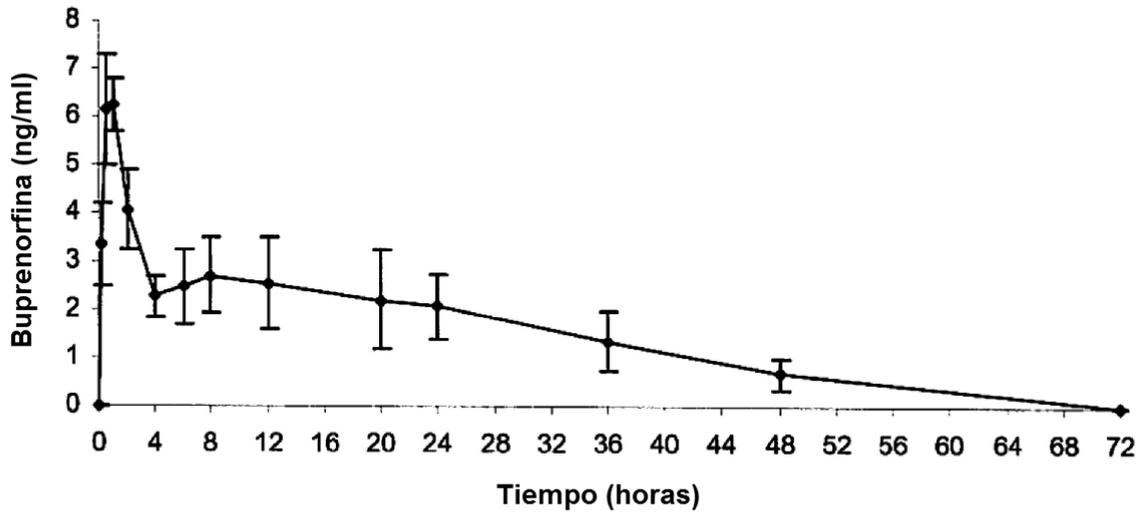


Figura 13

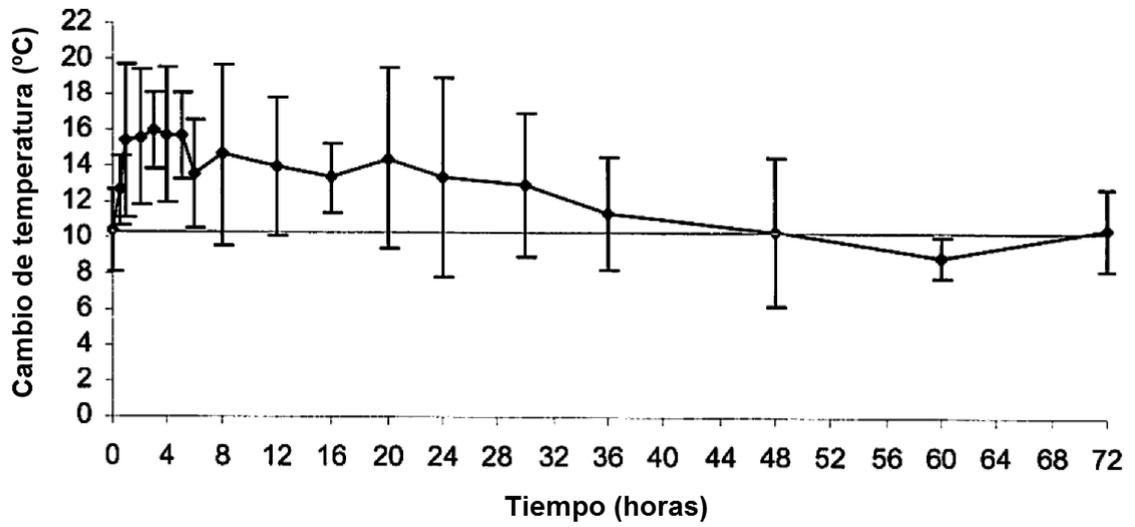


Figura 14

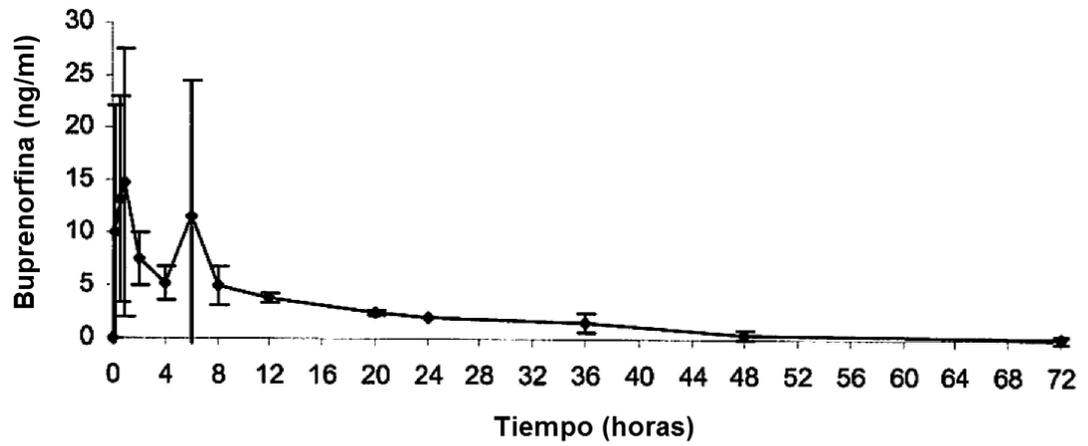


Figura 15

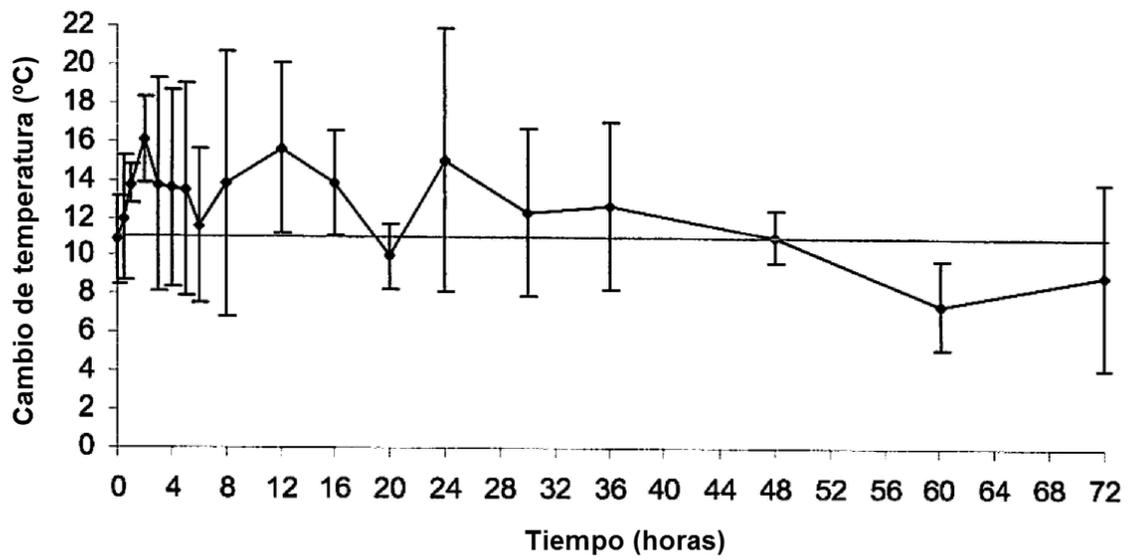


Figura 16

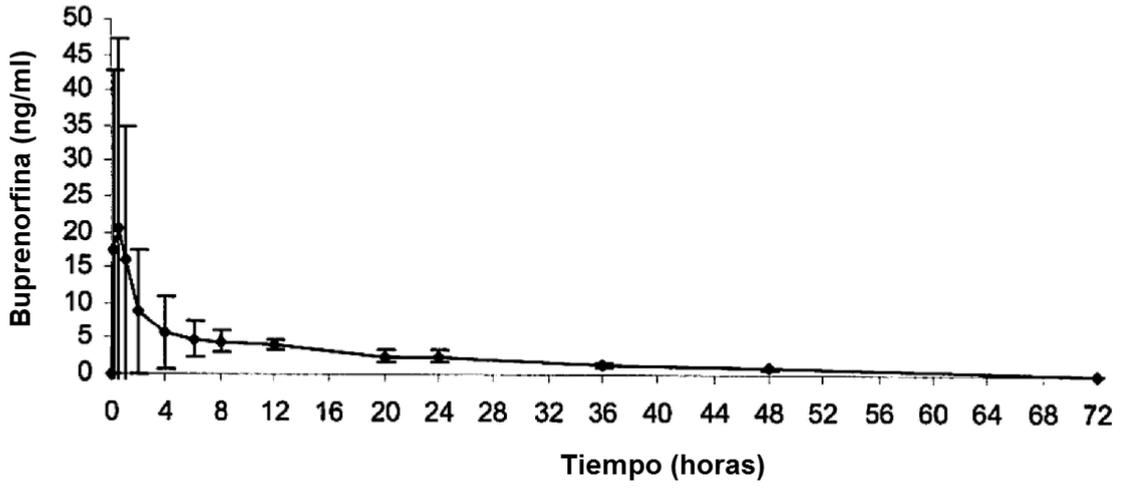


Figura 17

