

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 475 734**

(51) Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61P 25/04** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2008 E 08709412 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2125019**

---

(54) Título: **Composiciones medicinales mejoradas que contienen buprenorfina y naltrexona**

(30) Prioridad:

**01.03.2007 GB 0703966**

(73) Titular/es:

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

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.07.2014**

(72) Inventor/es:

**CHAPLEO, CHRISTOPHER BOURNE y  
HYDE, NEIL**

(74) Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 475 734 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 medicinales mejoradas que contienen buprenorfina y naltrexona

5 La presente invención se refiere a composiciones medicinales que contienen buprenorfina en combinación con naltrexona, así como a su uso en la fabricación de dichas composiciones y en la práctica clínica, como analgésicos.

10 Si bien los opioides son particularmente eficaces en el tratamiento del dolor moderado a intenso, su uso está limitado por los efectos adversos desagradables y potencialmente peligrosos. Dichos efectos adversos pueden incluir sedación, depresión respiratoria, náuseas y problemas gastrointestinales. Por consiguiente, se han hecho esfuerzos para minimizar los efectos adversos.

15 Hay muchos opioides y algunos producen efectos adversos más importantes que otros. En consecuencia, la selección cuidadosa del opioide empleado en una composición analgésica puede reducir por sí misma la incidencia y la gravedad de los efectos adversos. Un opioide particularmente adecuado es buprenorfina que se ha demostrado que tiene propiedades tanto de agonista (similares a la morfina) como de antagonista sin producir una dependencia física significativa.

20 La buprenorfina (denominación común internacional para N-ciclopropilmetil-7[alfa]-[1-(S)-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil]6,14-endoetano-6,7,8,14-tetrahidronororipavina) es un analgésico opioide potente agonista parcial que carece de los efectos psicotomiméticos encontrados en otros analgésicos opioides. Sin embargo, la buprenorfina sufre de los efectos secundarios típicos de los agonistas de los opioides como náuseas y vómitos, estreñimiento y depresión respiratoria en algunos pacientes, aunque existe una dosis techo respecto a los efectos sobre la depresión respiratoria como consecuencia directa de sus propiedades de agonista parcial.

25 También ha habido intentos de aumentar el efecto analgésico de los opioides minimizando simultáneamente la incidencia y la gravedad de los efectos adversos mediante la combinación del tratamiento opioideo con otros fármacos.

30 Un método es la adición de un analgésico no opioide al tratamiento con opioides. La lógica aquí es que deberían ser necesarios menores niveles de opioides para lograr antinocicepción y por lo tanto debería haber una reducción de los efectos adversos.

35 Otro método es la administración concomitante de un agonista de los opioides y dosis bajas de un antagonista de los opioides. Dicho antagonista es naltrexona (denominación común internacional para 1-N-ciclopropilmetil-14-hidroxinordihidromorfina) que es un antagonista de los opioides puro. La naltrexona es conocida como un fármaco de administración oral (50 mg/día) de mantenimiento de los adictos a los opioides para bloquear los efectos de los opioides autoadministrados y contribuir a la desaparición del deseo compulsivo.

40 En GB 2167663A se da a conocer una composición analgésica en forma parenteral o sublingual que contiene una dosis activa de buprenorfina y una cantidad de naltrexona suficiente para que resulte repugnante a un adicto a los narcóticos por administración parenteral, pero insuficiente para comprometer la acción analgésica de la buprenorfina. La forma farmacéutica parenteral puede contener buprenorfina y naltrexona en una relación en peso entre 12:1 y 3:1 y la forma sublingual puede contener buprenorfina y naltrexona en una relación entre 4:1 a 1:1. Las pruebas de GB-A-2167663A se realizaron en ratas.

45 En EP 1242087A se da a conocer que las formas farmacéuticas parenterales y sublinguales de buprenorfina son potenciadas y mejoradas por dosis bajas de naltrexona. Basándose en las pruebas en ratas, se establece una relación en peso adecuada entre buprenorfina y naltrexona de 12.5:1 a 22.5:1, preferentemente de 15:1 a 20:1.

50 En la actualidad se han llevado a cabo estudios en seres humanos y han generado nuevos resultados para el uso combinado de buprenorfina, como agonista de los opioides y naltrexona, como antagonista de los opioides. Estos nuevos hallazgos amplían nuestra comprensión de las dosis terapéuticas que proporcionarán una analgesia eficaz en los seres humanos.

55 Según un primer aspecto de la presente invención se proporciona una composición analgésica, en una forma farmacéutica parenteral o en una forma farmacéutica adecuada para la administración a través de la mucosa o la dermis, donde la composición contiene buprenorfina y una cantidad de naltrexona en una relación de 120:1 a 1000:1 de modo que la relación en peso entre buprenorfina y naltrexona administrada a un paciente o que alcanza el plasma de un paciente se encuentra en el rango de 100:1 a 5000:1, donde la cantidad de buprenorfina en la forma farmacéutica es entre 10 µg y 1 mg.

60 Se cree que la acción analgésica de buprenorfina es potenciada por el nivel relativamente pequeño de naltrexona.

Se debe entender que los términos buprenorfina y naltrexona según se usan en este documento están destinados a cubrir compuestos farmacéuticos simples relacionados, como ésteres, bases y sales, por ejemplo sales de adición de ácido. Las sales particularmente preferidas son los clorhidratos. No obstante, las relaciones y los pesos mencionados en este documento se refieren a buprenorfina y naltrexona *per se*, no a sales, bases o ésteres.

- 5 El término parenteral pretende abarcar la administración de las composiciones por cualquier vía que no sea a través del tubo digestivo. El término mucosa o de la mucosa pretende abarcar cualquier membrana mucosa e incluye la mucosa oral, la mucosa rectal, la mucosa vaginal y la mucosa nasal. El término dérmico indica piel no mucosa.
- 10 La administración puede tardar unos minutos. Preferentemente se produce durante un período de al menos un minuto, preferentemente de al menos dos minutos, preferentemente de al menos tres minutos. Preferentemente se produce durante un período de hasta diez minutos, preferentemente de hasta siete minutos, preferentemente de hasta cinco minutos. La forma farmacéutica para administración transdérmica o transmucosa puede ser, por ejemplo, un comprimido, una película, un aerosol, un parche, una composición para aplicar frotando o una pastilla.
- 15 La administración, que se describirá además en el segundo aspecto, puede comprender la administración de un medicamento que contenga buprenorfina y naltrexona, preferentemente en una de esas formas.
- La administración transdérmica puede abarcar cualquier modo de administración a través de la dermis. La administración transmucosa puede abarcar cualquier modo de administración a través de la mucosa, y los sitios de administración pueden incluir, por ejemplo, la mucosa vaginal y rectal y, preferentemente, la mucosa de la cavidad oral-nasal, por ejemplo los sitios nasal, garganta, bucal y sublingual. Se prefiere particularmente la administración nasal y sublingual.
- 20 Preferentemente la relación definida entre buprenorfina y naltrexona se consigue en el correr de los sesenta minutos posteriores a la administración, lo que significa en este documento en el correr de los sesenta minutos posteriores a haberse completado la administración, es decir, preferentemente, en algún momento en el correr de los sesenta minutos posteriores a haberse completado la administración se logra la relación definida de fármacos en el plasma.
- 25 Las composiciones preferidas contienen buprenorfina y naltrexona de modo que la relación en peso entre buprenorfina y naltrexona provista, administrada al paciente o que alcanza el plasma del paciente sea de al menos X:1 (X a 1) donde X es 120, preferentemente 140, preferentemente 160.
- 30 Las composiciones preferidas contienen buprenorfina y naltrexona de modo que la relación en peso entre buprenorfina y naltrexona administrada al paciente o que alcanza el plasma del paciente no sea mayor de Y:1 (Y a 1) donde Y es 1000, preferentemente 500, preferentemente 180.
- 35 La composición puede consistir en una forma farmacéutica parenteral y la relación entre buprenorfina y naltrexona en la composición parenteral puede ser sustancialmente la misma que la producida en el plasma de un paciente al aplicarla. Por consiguiente, la forma farmacéutica parenteral puede contener buprenorfina y naltrexona en cualquiera de las relaciones en peso indicadas antes para las relaciones en peso en el plasma.
- 40 En un ser humano, como se indica en EP 1242087B se requieren dosis de alrededor de 40 µg de buprenorfina por kilogramo de peso corporal para obtener un alivio del dolor satisfactorio en ausencia de potenciación. Por lo tanto, para pesos corporales corrientes de 50 a 80 kg, la dosis de buprenorfina sería de 2 mg a 3.2 mg de buprenorfina por día. Esto se podría administrar convenientemente como cuatro dosis unitarias.
- 45 Las cantidades de buprenorfina necesarias para ser eficaces en las composiciones de la invención son inferiores a las cantidades que se requieren para ser eficaces en ausencia de los efectos potenciadores de la naltrexona.
- 50 Es importante que cuando se comparan dosis iguales de buprenorfina con y sin el efecto de potenciación de la naltrexona, la magnitud y la duración de la analgesia alcanzada por las primeras composiciones (es decir, que también contienen naltrexona), se incrementan notablemente. Por lo tanto se puede lograr el mismo efecto analgésico con una dosis más baja de buprenorfina en combinación con naltrexona. Se propone que se puede lograr un mayor efecto analgésico y/o usar una menor concentración de buprenorfina, dentro o en todo el intervalo terapéutico.
- 55 Adecuadamente, dosis unitarias de las composiciones de la presente invención (que contienen naltrexona) contienen buprenorfina en una cantidad que es inferior a la necesaria para obtener el correspondiente alivio del dolor en una dosis unitaria de buprenorfina sin naltrexona.
- 60 Convenientemente, las composiciones de la presente invención contienen al menos 10 µg de buprenorfina por dosis unitaria, preferentemente al menos 15 µg, preferentemente al menos 20 µg, preferentemente al menos 30 µg y más preferentemente al menos 40 µg. Estos valores reflejan el beneficio de la invención para lograr la analgesia en dosis bajas.

Adecuadamente, las composiciones de la presente invención pueden contener cualquier cantidad de buprenorfina, hasta el extremo superior de la práctica clínica convencional. Convenientemente, contienen hasta 1 mg, preferentemente hasta 600 µg, preferentemente hasta 400 µg, preferentemente hasta 200 µg, preferentemente hasta 160 µg, preferentemente hasta 100 µg.

- 5 Convenientemente, de acuerdo con la presente invención, se administra a un paciente al menos 0.25 µg de buprenorfina/kg (de peso corporal) cada 24 horas. Preferentemente la cantidad es de al menos 0.5 µg, preferentemente de al menos 1 µg, preferentemente de al menos 1.5 µg y muy preferentemente de al menos 2 µg.
- 10 Adecuadamente, de acuerdo con la presente invención, se administra un paciente hasta 640 µg de buprenorfina/kg cada 24 horas. Preferentemente la cantidad es de hasta 320 µg, preferentemente de hasta 160 µg, preferentemente de hasta 80 µg, preferentemente de hasta 40 µg, preferentemente de hasta 20 µg, preferentemente de hasta 16 µg y preferentemente de hasta 12 µg. Muy preferentemente la cantidad no es mayor de 8 µg.
- 15 Convenientemente mediante el uso de composiciones de la presente invención la cantidad de buprenorfina administrada a un paciente con el propósito de lograr alivio del dolor es de al menos 40 µg por 24 horas, preferentemente de al menos 60 µg, preferentemente de al menos 80 µg, preferentemente de al menos 120 µg y muy preferentemente de al menos 160 µg.
- 20 Convenientemente, mediante el uso de composiciones de la presente invención la cantidad de buprenorfina administrada a un paciente con el propósito de lograr alivio del dolor es de hasta 1 mg, preferentemente de hasta 800 µg, preferentemente de hasta 600 µg, preferentemente de hasta 400 µg, preferentemente de hasta 200 µg, preferentemente de hasta 160 µg, preferentemente de hasta 100 µg.
- 25 Convenientemente, una composición que contiene naltrexona contiene de 0.01 a 4 µg de naltrexona por dosis unitaria, preferentemente de 0.05 a 1.2 µg, muy preferentemente de 0.1 a 0.6 µg.
- 30 Adecuadamente, la cantidad de naltrexona administrada a un paciente es entre 0.001 y 0.2 µg por kg de peso corporal cada 24 horas. Preferentemente la cantidad es de al menos 0.002 µg, y preferentemente de al menos 0.004 µg, por kg de peso corporal cada 24 horas. Preferentemente la cantidad no es mayor de 0.1 µg, preferentemente no es mayor de 0.05 µg, preferentemente no es mayor de 0.03 µg, preferentemente no es mayor de 0.015 µg y muy preferentemente no es mayor de 0.007 µg, por kg de peso corporal cada 24 horas.
- 35 Convenientemente la cantidad de naltrexona administrada a un paciente está en el rango entre 0.1 µg y 12 µg cada 24 horas, preferentemente entre 0.2 y 5 µg, preferentemente entre 0.35 y 2.4 µg y muy preferentemente entre 0.5 y 1.5 µg.
- 40 Las referencias anteriores a las cantidades de compuestos que se pueden administrar a un paciente son con relación a un paciente adulto.
- 45 Cualesquiera sean las cantidades absolutas de buprenorfina y naltrexona administradas, las definiciones indicadas en este documento acerca de la relación entre buprenorfina y naltrexona se deben cumplir.
- 50 Es preferible formular las composiciones en formas farmacéuticas s, es decir unidades físicamente discretas que contengan las cantidades adecuadas de buprenorfina y naltrexona junto con diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables. Dichas formas farmacéuticas para administración parenteral son adecuadas en forma de ampollas. Para la administración a través de la mucosa pueden estar por ejemplo en forma de comprimidos sublinguales, películas o pastillas.
- 55 Las composiciones de la invención pueden contener un sistema tampón, por ejemplo, un ácido orgánico y una sal de éste, como ácido cítrico y citrato de sodio.
- 60 Las composiciones en formas farmacéuticas sublinguales contienen adecuadamente excipiente solubles elegidos entre materiales como lactosa, manitol, dextrosa, sacarosa o sus mezclas. Contienen además adecuadamente granulantes y desintegrantes elegidos entre materiales como almidón, aglutinantes como povidona o hidroxipropilmelcelulosa y lubricantes como estearato de magnesio.
- 65 Las composiciones destinadas a la administración parenteral pueden contener una solución isotónica de buprenorfina y naltrexona en agua estéril. Adecuadamente la solución se puede hacer isotónica mediante el uso de dextrosa y esterilizar por autoclavado o por filtración a través de membrana. Las composiciones se pueden administrar por vía intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, subcutánea o epidural.
- 70 Las composiciones para administración parenteral o para administración a través de la mucosa, como la administración sublingual, según se detalló antes, se pueden preparar utilizando técnicas de fabricación bien

conocidas por los expertos en el área.

Según un tercer aspecto de la presente invención se proporciona el uso de buprenorfina y naltrexona en una relación entre 120:1 y 1000:1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, donde la buprenorfina y la naltrexona se usan en una cantidad tal que el medicamento se administra a un paciente, o alcanza en el plasma de un paciente, en una relación en peso en el rango entre 100:1 y 5000:1, buprenorfina:naltrexona, donde la cantidad de buprenorfina en la forma farmacéutica es entre 10 µg y 1 mg.

Adecuadamente, este aspecto comprende el uso de buprenorfina y de naltrexona en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, donde la buprenorfina se usa por su efecto analgésico, pero a niveles menores que los que serían necesarios, para un determinado efecto analgésico contra un determinado dolor en un determinado paciente, en ausencia de naltrexona. Por consiguiente, la naltrexona potencia el efecto analgésico de la buprenorfina. Además, torna al medicamento menos atractivo para los drogadictos.

El uso de buprenorfina y de naltrexona en la fabricación de un medicamento según el tercer aspecto puede comprender cualquier característica descrita en relación con el primer y el segundo aspectos. Convenientemente, el uso de buprenorfina y de naltrexona en la fabricación de un medicamento consiste en la fabricación del medicamento que contiene una composición según el primer aspecto. No obstante, no se excluye el uso de buprenorfina y de naltrexona en la fabricación de un medicamento que tenga dos formas farmacéuticas que contengan buprenorfina y naltrexona, respectivamente.

La presente invención se ilustrará a continuación a modo de ejemplo por referencia a las figuras adjuntas en las cuales:

- 25 La figura 1 comprende gráficos que muestran la tolerancia al dolor para buprenorfina y combinaciones con naltrexona;
- 30 La figura 2 comprende gráficos que muestran la tolerancia al dolor para buprenorfina y combinaciones con naltrexona;
- 35 La figura 3 comprende gráficos comparativos; y
- La figura 4 es un gráfico comparativo.

## 35 **Métodos**

### **Prueba nociceptiva**

Se utilizó la prueba del presor frío (CP) para evaluar la antinocicepción de buprenorfina y combinaciones de buprenorfina y naltrexona. Las formas del compuesto fueron buprenorfina como sal de clorhidrato y naltrexona como sal de clorhidrato. La prueba de CP utilizó dos recipientes plásticos cilíndricos, uno de los cuales se llenó con agua caliente y el otro con una combinación de agua y hielo picado para lograr una consistencia "granizada". El sujeto sumergió el antebrazo no dominante y la mano en el agua caliente durante exactamente 2 minutos. Tras 1 minuto 45 segundos, se infló un manguito de presión en el brazo sumergido hasta una presión de 20 mm de Hg por debajo de la presión arterial diastólica. El manguito de presión minimizó el papel del flujo sanguíneo en la determinación de la reacción al frío. Exactamente 2 minutos después, el antebrazo se transfirió del baño de agua caliente al de agua fría. Se cubrieron los ojos del sujeto durante todo el procedimiento para minimizar la distracción y los indicios respecto al tiempo. Luego de la inmersión de la extremidad en el baño de agua fría, se solicitó a los sujetos que indicaran cuando experimentaron dolor por primera vez (umbral del dolor, CPTHR), luego se les solicitó que dejaran el brazo sumergido hasta que ya no pudieran tolerar el dolor (tolerancia al dolor, CPTOL). Los tiempos correspondientes al umbral del dolor y la tolerancia al dolor se registraron en segundos a partir de la inmersión en frío. Se impuso un tope que no se dio a conocer de 180 segundos, tiempo después del cual no se puede evaluar con exactitud la tolerancia al dolor debido al entumecimiento. La tolerancia al dolor (CPTOL) es el parámetro de respuesta de dolor reportado en las investigaciones actuales.

Para estas pruebas, la prueba nociceptiva se llevó a cabo en el mismo ambiente, con mínimo ruido de fondo y de voces audibles y sin reloj con tic tac audible. La temperatura y la iluminación del ambiente fueron constantes. En ningún momento el experimentador discutió con el sujeto su desempeño en la prueba; ni respondió ninguna pregunta relacionada con el tiempo promedio de tolerancia al dolor ni ningún otro resultado previo.

### **Selección**

Antes de las pruebas los sujetos se seleccionaron según los criterios de inclusión y exclusión basados en factores como afecciones médicas previas y drogadicción.

### Procedimiento de la prueba

Los sujetos adecuados seleccionados se evaluaron según el procedimiento siguiente. Los sujetos proporcionaron una muestra de orina al llegar el día de la prueba, que se analizó en busca de drogas (opioides, cannabinoides, benzodiacepinas y aminas simpaticomiméticas) y, en el caso de los sujetos femeninos, también de embarazo. Se introdujo un catéter venoso permanente de calibre 22 en la vena del antebrazo más accesible de cada brazo (por encima de la línea de inmersión de CP para el brazo no dominante). Se unió un sitio de inyección con adaptador de cierre luer macho a cada catéter. Un catéter se usó para tomar muestras de sangre a lo largo del día de la prueba y el otro para infusiones. Despues se conectó el participante a un monitor, que se fijó para monitorear continuamente los parámetros fisiológicos durante toda la sesión de evaluación.

En cada día de prueba, los sujetos recibieron una infusión intravenosa de 30 minutos no a ciegas de solución salina, seguida de una o más infusiones de 30 minutos de fármaco (o placebo). El propósito de la infusión salina inicial fue doble: establecer si se produciría algún cambio en el dolor o los parámetros fisiológicos como respuesta al proceso de infusión en sí mismo, y asegurar que no existía ninguna obstrucción al acceso venoso a través del catéter y que la bomba de infusión estaba funcionando correctamente.

Las infusiones se administraron mediante una bomba de jeringa. Los fármacos y la solución salina se prepararon en jeringas BD Plastipak de 30 ml. Las infusiones se administraron a una velocidad de 20 ml/hora durante 30 minutos. Cada jeringa se unió a un conjunto de extensión de volumen mínimo (tubuladura de 150 cm, cierre luer hembra, cierre luer macho, 0.5 mL/30 cm). El cierre luer macho se unió a una cánula de cierre de palanca. El conjunto de extensión se cebó con el fármaco/la solución salina y se insertó en el sitio de inyección. En estudios de relación buprenorfina:antagonista, la BUP y el antagonista se administraron simultáneamente. Para la infusión simultánea de dos fármacos (a través de una cánula), se unió un conjunto de extensión de catéter tipo Y con dos sitios de inyección al catéter y las cánulas de cierre de palanca (conectadas a través del conjunto de extensión de volumen mínimo a cada jeringa) se insertaron en cada uno de los sitios de inyección.

Las sesiones de evaluación se realizaron en numerosas ocasiones durante cada día de prueba. Cada sesión de evaluación consistió en las medidas siguientes, en el orden indicado: registro de náuseas y sedación, extracción de muestra de sangre, registro de parámetros fisiológicos (pulso, saturación de oxígeno y presión arterial), realización de la prueba nociceptiva (como se describe antes), y registro de la respiración (respiraciones por minuto contadas por un minuto entero durante el componente de agua caliente de CP).

Las sesiones de evaluación se realizaron a intervalos fijos a lo largo de cada día de prueba. Estas fueron las siguientes: 1. Antes del comienzo de las infusiones; 2. Veinte minutos después del comienzo de la infusión salina de 30 minutos; 3. Veinte minutos después del comienzo de la infusión de fármaco de 30 minutos y cada hora tras el cese de la infusión (última) de fármaco. Éste se conoce como período de reposo farmacológico. El propósito de llevar a cabo la sesión de evaluación 20 minutos después de comenzar cada infusión de 30 minutos fue dar tiempo a que se completara la prueba antes de iniciar la infusión siguiente.

### Comparación de los resultados

Como los valores iniciales entre condiciones fueron diferentes, los datos de CPTOL se expresaron como porcentaje de cambio respecto al valor inicial para comparar el efecto asociado a diferentes combinaciones de fármacos. La respuesta de cada participante en cada momento para cada condición se expresó como un porcentaje de cambio respecto a la respuesta inicial según la ecuación siguiente. Los datos se expresan como la media ( $\pm$ SEM) de estos valores en cada sesión de prueba post fármaco para cada condición.

$$\frac{\text{latencia post fármaco} - \text{latencia inicial}}{\text{latencia inicial}} * 100$$

Esto proporcionó un valor para el porcentaje de cambio de CPTOL.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

Cuatro participantes caucásicos sanos (2 hombres y 2 mujeres) entre 21 y 33 años de edad (media  $\pm$ SEM, 26.0  $\pm$  5.3 años) se inscribieron en el estudio. La media del peso corporal fue de 74 kg ( $\pm$  13.3, rango 57-89 kg) y la media de CPTOL en la selección fue de 30.7 segundos ( $\pm$  6.9, rango 25-39 segundos). No se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres en términos de edad ( $p = 0.782$ ) ni de CPTOL en la selección ( $p = 0.792$ ).

Los sujetos recibieron buprenorfina y naltrexona en una relación de 100:1 por infusión IV donde la buprenorfina se administró en una dosis de 0.5 µg/kg de peso corporal. El monitoreo del reposo farmacológico se realizó durante un período de 4 horas. En la figura 1 se presentan los resultados de CPTOL. No se observaron efectos adversos que causaran preocupación.

5

#### **Ejemplo 2 - comparativo**

Como un ejemplo comparativo los mismos sujetos del ejemplo 1 recibieron, en un día diferente, buprenorfina y solución salina (denominada de aquí en adelante "solamente BUP") por infusión IV. La buprenorfina se administró nuevamente en una dosis de 0.5 µg/kg de peso corporal y el monitoreo del reposo farmacológico se llevó a cabo durante 4 horas. En la figura 1 se presentan los resultados de CPTOL.

10

#### **Ejemplo 3**

Los mismos sujetos del ejemplo 1 recibieron, en un día diferente, buprenorfina y naltrexona en una relación de 133:1 por infusión IV donde la buprenorfina se administró en una dosis de 0.5 µg/kg de peso corporal. El monitoreo del reposo farmacológico se realizó durante un período de 4 horas. En la figura 1 se presentan los resultados de CPTOL. No se observaron efectos adversos que causaran preocupación.

15

#### **Ejemplo 4**

Los mismos sujetos del ejemplo 1 recibieron, en un día diferente, buprenorfina y naltrexona en una relación de 166:1 por infusión IV donde la buprenorfina se administró en una dosis de 0.5 µg/kg de peso corporal. El monitoreo del reposo farmacológico se realizó durante un período de 4 horas. En la figura 1 se presentan los resultados de CPTOL. No se observaron efectos adversos que causaran preocupación.

20

#### **Ejemplo 5**

Los mismos sujetos del ejemplo 1 recibieron, en un día diferente, buprenorfina y naltrexona en una relación de 200:1 por infusión IV donde la buprenorfina se administró en una dosis de 0.5 µg/kg de peso corporal. El monitoreo del reposo farmacológico se realizó durante un período de 4 horas. En la figura 1 se presentan los resultados de CPTOL. No se observaron efectos adversos que causaran preocupación.

25

#### **Ejemplo 6**

Cuatro voluntarios caucásicos sanos (2 hombres, 2 mujeres) participaron en el estudio. La media de edad de los participantes fue de 23.3 (1.89, rango de 18-27), y CPTOL en la selección varió entre 27 y 37' segundos ( $32.3 \pm 2.5$ ). La media del peso corporal fue de 76.0 kg ( $\pm 10.7$ , rango de 59-107 kg). No hubo ninguna diferencia significativa entre los sujetos masculinos y femeninos en términos de edad ( $p = 0.312$ ), sin embargo, CPTOL en la selección fue mayor entre las mujeres (36 y 37 segundos) en comparación con los hombres (27 y 29 segundos) ( $p = 0.037$ ).

30

Los sujetos recibieron buprenorfina y naltrexona en una relación de 200:1 por infusión IV donde la buprenorfina se administró en una dosis de 0.5 µg/kg de peso corporal. El monitoreo del reposo farmacológico se realizó durante un período de 4 horas. En la figura 2 se presentan los resultados de CPTOL. No se observaron efectos adversos que causaran preocupación.

35

#### **Ejemplo 7 - comparativo**

Como un ejemplo comparativo los mismos sujetos del ejemplo 6 recibieron, en un día diferente, buprenorfina y solución salina (denominada de aquí en adelante "solamente BUP") por infusión IV. La buprenorfina se administró nuevamente en una dosis de 0.5 µg/kg de peso corporal y el monitoreo del reposo farmacológico se llevó a cabo durante 4 horas. En la figura 2 se presentan los resultados de CPTOL.

40

#### **Ejemplo 8**

Los mismos sujetos del ejemplo 6 recibieron, en un día diferente, buprenorfina y naltrexona en una relación de 500:1 por infusión IV donde la buprenorfina se administró en una dosis de 0.5 µg/kg de peso corporal. El monitoreo del reposo farmacológico se realizó durante un período de 4 horas. En la figura 2 se presentan los resultados de CPTOL. No se observaron efectos adversos que causaran preocupación.

45

#### **Ejemplo 9**

Los mismos sujetos del ejemplo 6 recibieron, en un día diferente, buprenorfina y naltrexona en una relación de 1000:1 por infusión IV donde la buprenorfina se administró en una dosis de 0.5 µg/kg de peso corporal. El monitoreo

del reposo farmacológico se realizó durante un período de 4 horas. En la figura 2 se presentan los resultados de CPTOL. No se observaron efectos adversos que causaran preocupación.

**Ejemplo 10**

Los mismos sujetos del ejemplo 6 recibieron, en un día diferente, buprenorfina y naltrexona en una relación de 5000:1 por infusión IV donde la buprenorfina se administró en una dosis de 0.5 µg/kg de peso corporal. El monitoreo del reposo farmacológico se realizó durante un período de 4 horas. En la figura 2 se presentan los resultados de CPTOL. No se observaron efectos adversos que causaran preocupación.

**Comparación de ejemplos 1-10**

Se calculó el porcentaje de cambio de CPTOL desde el inicio para los ejemplos 2, 4 y 5 y los resultados se presentan en la figura 3. Se puede observar que hubo un beneficio de las combinaciones de buprenorfina y naltrexona en comparación con buprenorfina sola.

Se calculó el porcentaje de cambio de CPTOL desde el inicio para los ejemplos 7 y 9 y los resultados se presentan en la figura 4. Se puede observar que hubo un marcado beneficio, particularmente temprano, de la combinación de buprenorfina y naltrexona en comparación con la buprenorfina sola.

**Ejemplo 11 - Composición parenteral de buprenorfina/naltrexona**

Una formulación parenteral que tiene la composición siguiente:

	(mg/ml)
Buprenorfina como sal de HCl	0.1
Naltrexona como sal de HCl	0.0006
Dextrosa anhidra	50.0
Ácido clorhídrico	para pH 4.0
Agua para inyección	para 1.0 ml

se preparó disolviendo dextrosa, clorhidrato de buprenorfina y clorhidrato de naltrexona en ese orden con agitación, en aproximadamente el 95% del volumen del lote de agua para inyección. La acidez de la solución se ajustó a pH 4.0 mediante la adición de ácido clorhídrico 0.1 M, y la solución se llevó a volumen con agua para inyección. La solución se filtró a través de un filtro de membrana y se transfirió a ampollas de vidrio de 2 ml esterilizadas que contenían 2 ml de la solución. Las ampollas se sellaron y el producto se esterilizó en autoclave.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición analgésica, en una forma farmacéutica parenteral o en una forma farmacéutica adecuada para la administración a través de la mucosa o la dermis, donde la composición contiene buprenorfina y una cantidad de naltrexona en una relación de 120:1 a 1000:1 de modo que la relación en peso entre buprenorfina y naltrexona administrada a un paciente o que alcanza el plasma de un paciente se encuentra en el rango de 100:1 a 5000:1, donde la cantidad de buprenorfina en la forma farmacéutica es entre 10 µg y 1 mg.
- 10 2. El uso de buprenorfina y naltrexona en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, en el cual la buprenorfina y la naltrexona se utilizan en una cantidad tal que el medicamento se administra a un paciente, o alcanza el plasma de un paciente, en una relación en peso en el rango: de 100:1 a 5000:1, buprenorfina:naltrexona.
3. El uso reivindicado en la reivindicación 2 donde la administración de buprenorfina es en el rango de 0.25 a 640 µg por kg de peso corporal cada 24 horas.

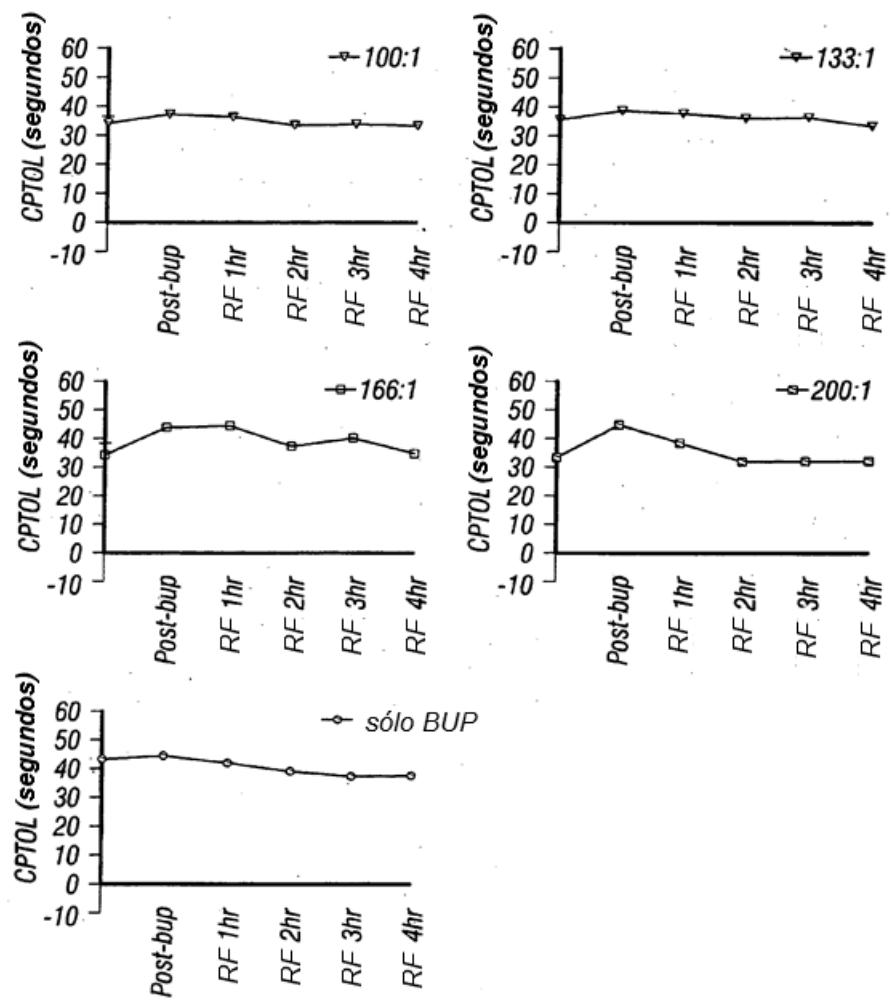


FIG. 1

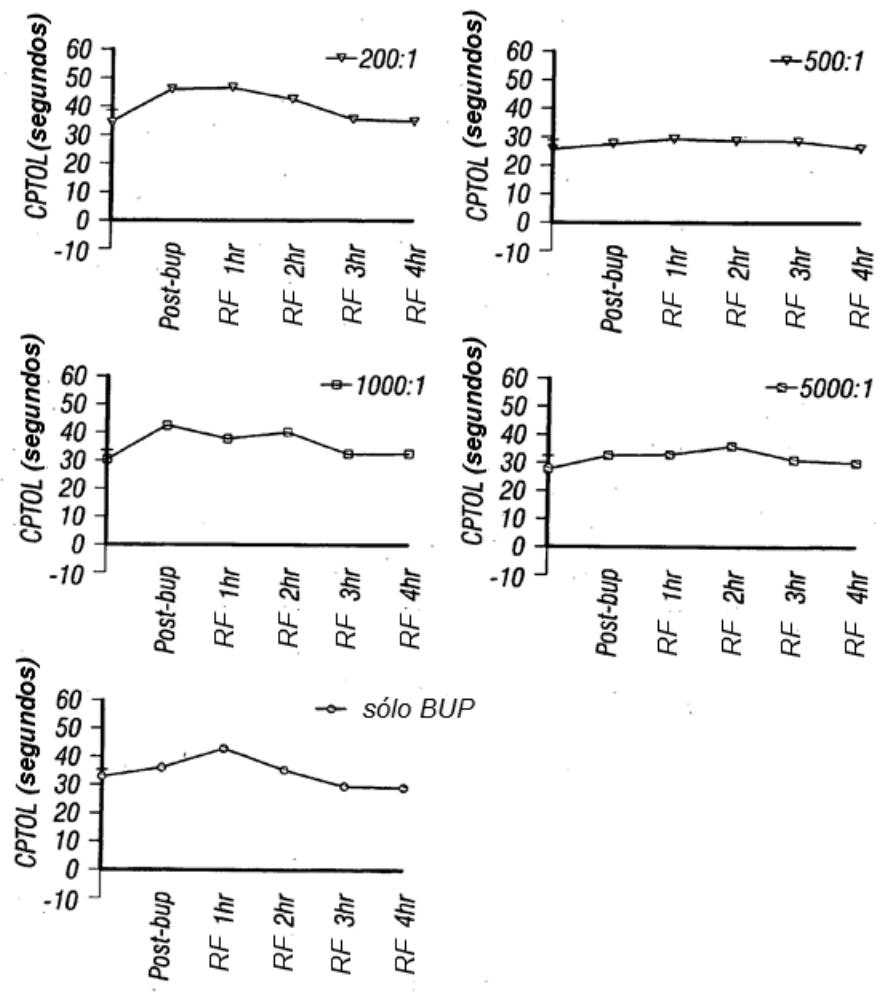


FIG. 2

FIG. 3

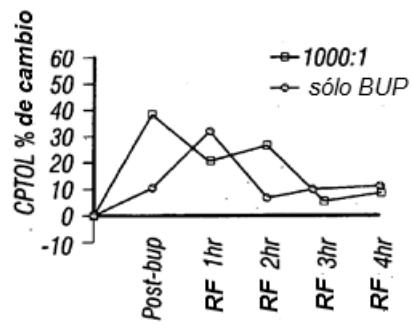
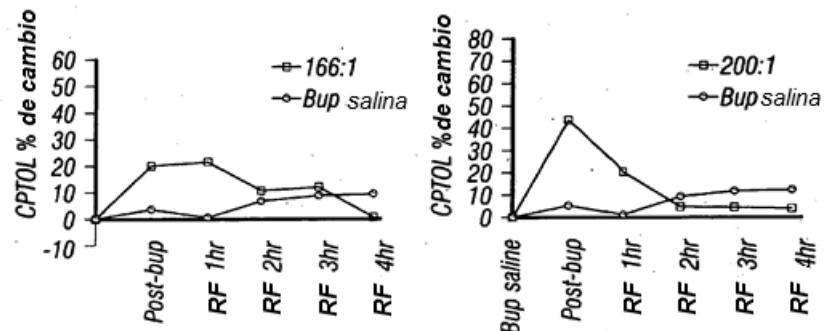


FIG. 4