

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 965 836**

51 Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/44 (2007.01)
A61K 47/10 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2019 PCT/US2019/014422**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.07.2019 WO19144079**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2019 E 19741052 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2023 EP 3743072**

54 Título: **Composición farmacéutica para administración de liberación mantenida de buprenorfina**

30 Prioridad:

22.01.2018 US 201862620317 P

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

17.04.2024

73 Titular/es:

FORESEE PHARMACEUTICALS CO., LTD.
(100.0%)
9F-2., No.19-3, Sanchong Rd, Nangang Dist.
Taipei City 115, Taiwan (R.O.C.), TW

72 Inventor/es:

LI, YUHUA;
LI, MINGHSIN;
LEE, CHEN-CHANG;
YANG, CHIA-YING y
LIN, CHIH-YING

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 965 836 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica para administración de liberación mantenida de buprenorfina

5 CAMPO DE LA INVENCION

10 El campo de la invención se refiere en general a un sistema de administración para la administración de liberación mantenida y controlada de buprenorfina. Más particularmente, la invención se refiere a un sistema de administración de liberación mantenida que contiene una solución orgánica farmacéuticamente aceptable de buprenorfina, un metabolito, un profármaco o sus sales de la misma como se describe en este documento. Además, la combinación antioxidante adecuada descrita en este documento puede incluirse para proporcionar estabilidad tanto física como química.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La dependencia de los opioides es una afección médica grave de la adicción a los opioides y se caracteriza por un uso compulsivo de opioides (por ejemplo, morfina, heroína, codeína, oxicodona, hidrocodona, etc.). La dependencia de los opioides produjo 51 000 muertes en 2013, por encima de las 18 000 muertes en 1990 (*GBD 2013 Mortality and Causes of Death, Collaborators (17 de diciembre de 2014). "Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013". Lancet 385: 117-171*). El impacto social de la dependencia de opioides es sustancial en términos de costes en asistencia sanitaria, enfermedad mental, calidad de vida, pérdida de productividad en el trabajo, actividad criminal y gasto en bienestar social (*Hall W, Doran C, Degenhardt L, Shepard D. Illicit opiate abuse. En: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al., eds. Disease Control Priorities in Developing Countries. 2.ª ed. Washington (DC): World Bank; 2006. Capítulo 48*). El uso ilícito de opioides expone graves riesgos potenciales que incluyen la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C (VHC) y la tuberculosis, así como una alta incidencia de muerte debido a descenso de la respiración y sobredosis. Está bien reconocido que el abuso de opioides prescritos está en aumento en Norteamérica. Las urgencias médicas de Estados Unidos comunicaron un uso incorrecto de opioides aumentado en un 183 % entre 2004 y 2011 (*Trends in U.S. Emergency Department Visits for Opioid Overdose, 1993-2010, Hasegawa, et al. Pain Medicine, volumen 15, número 10, 1 de octubre de 2014, páginas 1765-1770*). Claramente, sería muy deseable tener tratamientos que sean seguros, eficaces y fáciles de cumplir. A este respecto, el documento US 2017/079974 A1 divulga una solución farmacéutica como composición de liberación mantenida, que comprende: (i) al menos un 8 % en peso de buprenorfina en forma de una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, y (ii) N-metil-2-pirrolidona, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y una combinación de dos o más de los mismos; y además un glicol como disolvente.

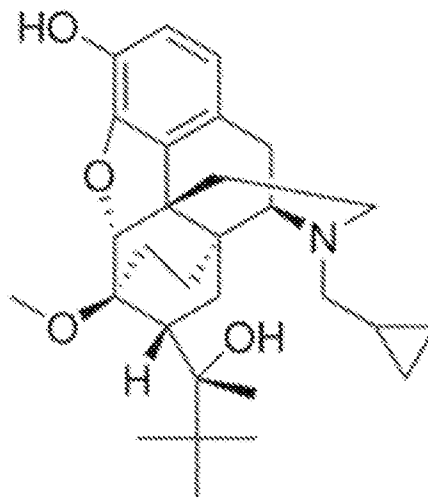
40 La buprenorfina (también conocida como (2S)-2-[-(5R,6R,7R,14S)-9a-ciclopropil-metil-4,5-epoxi-6,14-etano-3-hidroxi-6-metoximorfinan-7-il]-3,3-dimetilbutan-2-ol) tiene la estructura química mostrada en la fórmula a continuación.

40

45

50

55



60 La buprenorfina es un agonista parcial del receptor μ -opioide y μ -antagonista. Es un potente analgésico con una duración de acción relativamente larga y también posee un perfil interesante y único de μ -agonista parcial-antagonista mixto, lo que lo hace útil terapéuticamente para destoxicación y tratamiento de mantenimiento de pacientes dependientes de opioides. Actualmente las formulaciones sublinguales de comprimido/película que contienen buprenorfina (Subutex® y Suboxone®), Bunavail™ y Zubsolv™ están aprobadas en Estados Unidos para el tratamiento de dependencia de opioides.

65

Estos productos solamente pueden administrar niveles terapéuticos de buprenorfina hasta varias horas. Se requiere que los pacientes tomen estas medicaciones a intervalos regulares múltiples veces al día. Sin embargo, el cumplimiento típicamente es un problema con los pacientes dependientes de opioides y a menudo hay problemas con el desvío. Por lo tanto, sería muy deseable una administración mantenida, controlada de buprenorfina para conseguir una dosis relativa constante y eficaz en pacientes durante un largo periodo de tiempo para mejorar el cumplimiento del paciente y el resultado del tratamiento.

Se han usado diversos sistemas de liberación mantenida tales como implantes sólidos, micropartículas, formulaciones poliméricas fluidas inyectables en la administración de compuestos farmacéuticos durante un periodo prolongado. Sin embargo, los implantes sólidos típicamente requieren implante quirúrgico y, además, para los sistemas de administración no degradables, se requiere un segundo procedimiento quirúrgico para retirar el depósito vacío tal como en el caso de Probuphine®. El proceso de fabricación de las micropartículas es bastante complicado y, por un lado, las formulaciones líquidas de polímero biodegradable tales como Atrigel a menudo tienen problemas de estabilidad, lo que provoca compactación del vehículo y que sea activo en diferentes recipientes tal como en el caso de Eligard®.

Otro método empleado para prolongar la administración de buprenorfina es sintetizar profármacos de buprenorfina esterificando un fármaco para formar un enlace éster bioconvertible y después formulándolo en una formulación oleosa inyectable que forma un depósito de fármaco en el sitio de inyección. (*Liu KS et al. Anesth Analg. 2006 mayo; 102(5):1445-51.* Solicitud de patente de Estados Unidos: 2005/0075361 y US 7084150). Aunque se consiguió una duración eficaz de hasta 5 días, la esterificación covalente puede cambiar las características de buprenorfina y puede provocar toxicidades inesperadas/indeseadas. Además, los profármacos típicamente se revisan como nueva entidad química y requieren significativamente más ensayo preclínico *in vitro* e *in vivo* y ensayos clínicos en seres humanos.

Más recientemente, se aprobó por la FDA estadounidense una administración de buprenorfina por vía subcutánea de liberación mantenida desarrollada por Indivior con la marca comercial Sublocade™ a finales de 2017. Sublocade™ es la primera formulación de buprenorfina inyectable una vez al mes para el tratamiento de trastorno moderado a grave del uso de opioides (OUD) en pacientes que han iniciado tratamiento con un producto que contiene buprenorfina a través de la mucosa seguido de ajuste de la dosis durante un mínimo de siete días. Sublocade™ se basa en tecnología de administración de polímero Atrigel biodegradable. La tecnología de administración de polímero Atrigel incluye un poli(DL-láctido-co-glicólido) (PLGA) o poli(DL-láctido) (PLA) con N-metilpirrolidona (NMP) (documento US 8775270, solicitud de patente de Estados Unidos 2016/0128997 A1). Los componentes principales en Sublocade™ incluyen un poli(DL-láctido-co-glicólido) (PLGA) con N-metilpirrolidona (NMP) y el ingrediente activo, buprenorfina (documento US 8921387). Aunque Sublocade™ preparado disolviendo buprenorfina en sistema Atrigel puede llenarse en una jeringa prellenada sin etapa de mezcla antes de su uso, aún hay otros inconvenientes, por ejemplo, debido a la alta viscosidad de la formulación, una aguja más grande (calibre 19) para la inyección podría provocar malestar en el paciente y disminuir el cumplimiento. Además, el cambio de color a lo largo del tiempo (desde incoloro inicialmente hasta ámbar) podría ser otro indicador del problema de estabilidad. Además, la dosis recomendada de Sublocade™ después de la inducción y el ajuste de dosis con buprenorfina a través de la mucosa es de 300 mg mensualmente durante los dos primeros meses, seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg mensualmente. La dosis principal de Sublocade™ es 300 mg, equivalente a 1,5 ml de volumen de inyección. Esta gran cantidad de dosificación entonces solidificará en el tejido subcutáneo para formar un depósito. Se sabe que el depósito de PLGA se hincha al absorber líquido del tejido, agravando, por tanto, el malestar de los destinatarios de la medicación (*Sequeira J.A.D., et al., Poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) matrix implants.* Capítulo 10 Nanostructures for the Engineering of Cells, Tissues and Organs, 2018, páginas 375-402). Por lo tanto, hay una necesidad de mejora adicional.

Otra dosificación administrada por vía subcutánea de buprenorfina de liberación mantenida se aprobó por la EMA/FDA con la marca comercial Buvidal®/Brixadi™ a finales de 2018. Hay dosificaciones semanales y mensuales de Buvidal® que tratan el trastorno del uso de opioides (OUD) de moderado a grave. Buvidal® encapsula buprenorfina mediante una matriz a base de lípidos con una marca comercial como FluidCrystal®. Los componentes principales en Buvidal® incluyen un fosfolípido, como fosfatidilcolina, éster diacílico, como dioleato de glicerol, disolvente, como etanol o NMP, y el ingrediente activo, buprenorfina (documentos US 8236755 y US 9937164). FluidCrystal® también forma depósito sólido después de inyección, en que la fosfatidilcolina gradualmente lisaría el tejido adiposo y puede agravar el malestar (*Rotunda, A.M., Kolodney, M.S. Mesotherapy and Phosphatidylcholine Injections: Historical Clarification and Review. Dermatologic Surgery, (2006) 32(4), 465-480*). Además, aunque el volumen de una sola inyección (0,64 ml) aportado por Buvidal® parece más pequeño que el volumen de Sublocade™ (1,5 ml), el volumen inyectado acumulativo en un mes de Buvidal® puede ser tan grande como de 2,6 ml. Por tanto, el malestar puede no ser menor que el malestar provocado por inyección de Sublocade.

Ambos productos comerciales de buprenorfina de inyección subcutánea, que incluyen Sublocade™ y Buvidal® no son de color estable. Ambos cambian de color a lo largo del tiempo, desde incoloros hasta ámbar (*FDA advisory committee meeting briefing document: Indivior RBP- 6000: pág. 30, 31 de octubre, 2017 y Braeburn*

5 *Pharmaceutical CAM2038* pág. 29, 1 de noviembre, 2017). No solamente por la cuestión estética, esta decoloración aumentaría la dificultad de química, fabricación y control (CMC) porque el color siempre es un atributo clave en las especificaciones de los compuestos farmacéuticos parenterales. Además, en función de la información de la ficha técnica, ambos productos se conceden con 18 meses de periodo de validez, lo que no es ideal desde un aspecto de productos farmacéuticos micromoleculares.

10 Para un producto de inyección parenteral, especialmente para una formulación a base de solución, las estabilidades (tanto física como química) y la capacidad de inyección, son los parámetros clave durante el desarrollo. El cambio mínimo de propiedades físicas y químicas a lo largo del tiempo se requiere para tener un periodo adecuado de tiempo para almacenamiento en estanterías. Además, la capacidad de inyección mediante una aguja de calibre más pequeño, tal como aguja de calibre menor de 23, puede mejorar la comodidad del paciente y potenciar más el cumplimiento del paciente.

15 Aunque han existido dos productos comerciales, aún hay una necesidad de desarrollar una mejor dosificación de buprenorfina inyectable de liberación mantenida. Particularmente, la mejora sobre el tamaño del depósito, la estabilización del deterioro del color, la prolongación del periodo de validez, la potenciación la liberación/absorción de fármaco y la mitigación del dolor de la inyección aún son muy deseables.

20 SUMARIO DE LA INVENCION

25 La presente invención proporciona una composición farmacéutica inyectable, método y kit de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas. En general, la composición farmacéutica es una composición farmacéutica estabilizada de buprenorfina de liberación mantenida que puede administrar buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma durante un periodo prolongado de tiempo. La composición farmacéutica preferiblemente posee una capacidad potenciada de mantener propiedades apropiadas, tales como cambio de color, capacidad de inyección y estabilidad química. La composición puede administrar preferiblemente un nivel terapéuticamente eficaz de buprenorfina durante al menos 7 días, preferiblemente al menos aproximadamente 28 días o hasta al menos 3 meses para tratar a los pacientes para dependencia de opioides, dolor u otras indicaciones.

30 La administración estabilizada de buprenorfina de liberación mantenida también puede conseguirse mediante la composición que comprende A) buprenorfina o su sal hasta un 50 % en peso, B) disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable, C) ácido graso y D) antioxidantes adecuados como se describe en este documento a continuación.

35 Los disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables en general comprenden etanol, alcohol bencílico (BA), benzoato de bencilo (BB), propilenglicol (PG), glicol, N-metilpirrolidona (NMP), glicofurool, dimetilacetamida (DMAc), dimetilsulfóxido (DMSO), polietilenglicol 300 (PEG300) y polietilenglicol 400 (PEG400), y una combinación de dos o más de los mismos. De acuerdo con la presente invención, el disolvente farmacéuticamente aceptable es alcohol bencílico.

40 El contenido del disolvente farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica es de un 5 % a un 90 % en peso. Preferiblemente, el alcohol bencílico está presente en las composiciones farmacéuticas innovadoras en la cantidad de un 10 a un 90 % en peso, más preferiblemente en la cantidad de un 30 a un 80 % en peso.

45 La composición farmacéutica de la presente invención comprende además un ácido graso y antioxidantes adecuados como se describe en este documento.

50 Los ácidos grasos en general comprenden ácidos grasos saturados o insaturados con diversa longitud de la cadena de carbono. El ácido graso puede usarse como codisolvente sinérgico con el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable, lo que potencia la solubilidad de la buprenorfina. Las formulaciones con mayor solubilidad pueden disminuir el volumen de inyección necesario global para mejorar la comodidad y cumplimiento del paciente. Los ácidos grasos tienen beneficios adicionales tales como biodisponibilidad mejorada.

55 Los ácidos grasos saturados en general comprenden ácidos grasos C₈-C₂₀, por ejemplo, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido undecílico, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido nonadecílico y ácido araquídico. Los ácidos grasos insaturados en general pueden contener más de un enlace insaturado con longitud de carbono de C₈-C₂₀, por ejemplo, ácido palmitoleico, ácido vacénico, ácido paulínico, ácido oleico, ácido eláidico, ácido linoleico, ácido linoleldídico, ácido γ-linolénico, ácido α-linolénico y ácido estearidónico. De acuerdo con la presente invención, el ácido graso es ácido oleico.

60 El contenido del ácido graso en la composición farmacéutica puede ser de un 0,1 % a un 50 % en peso, preferiblemente de un 1 % a un 15 % en peso.

65 La composición farmacéutica comprende además una combinación antioxidante. Los antioxidantes en general comprenden hidroxianisol butilado (BHA), hidroxituoleno butilado (BHT), tocoferol, ácido ascórbico (VC),

5 palmitato de ascorbilo, ácido cítrico, galato de propilo, L-metionina (Met), monotioglicerol (MTG), glicolato de sodio (STG), ácido lipoico (LipA), ácido tioglicólico (TGA), metabisulfito de sodio, gentsato de monoetanolamina, L-cisteína (Cys), N-acetil L-cisteína, cisteamina (CysA), glutatión reducido (Glu) y EDTA de sodio. De acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica comprende una combinación de un 0,1 % a un 2,0 % de monotioglicerol (MTG) en peso y de un 0,01 % a un 0,05 % de ácido ascórbico (VC) en peso.

La composición farmacéutica de la presente invención preferiblemente no incluye material polimérico de liberación controlada tal como PLA y PLGA.

10 La composición farmacéutica de la presente invención preferiblemente tiene una estrecha fluctuación del nivel plasmático de buprenorfina o la relación de valor máximo a valor mínimo es de menos de 20, preferiblemente menos de 10 y más preferiblemente menos de 5.

15 Sorprendentemente, entre estos antioxidantes comunes, algunos de los antioxidantes tiolados, tales como MTG, STG y TGA, presentaban selectivamente capacidades más fuertes de mitigación del color en formulaciones de buprenorfina a lo largo del tiempo en condiciones de agresión, mientras que otros antioxidantes (Glu, Cys y LipA) presentaron efectos más suaves estabilizantes del color.

20 Aunque la mitigación del color en las formulaciones de buprenorfina puede conseguirse satisfactoriamente con la adición de antioxidantes tiolados, tales como MTG, se produjo una oxidación con benzaldehído (BZ) de alcohol bencílico de forma significativa e inesperada después del mismo periodo de condiciones de incubación.

25 Sin limitarse a teoría alguna, la oxidación de alcohol bencílico podría formarse mediante un mecanismo de oxidación catalizado con metal o una reacción de oxidación-reducción de disulfuro o mecanismo de oxidación de radicales. Sin embargo, con la presencia de un quelante de metales, EDTA o agente reductor, TCEP (tris(2-carboxietil)fosfina), aún se formaba benzaldehído y aumentaba con el tiempo.

30 De forma sorprendente e inesperada, con la adición selectiva de VC, la producción de benzaldehído puede reducirse significativamente con la adición de MTG. Con otros estabilizantes químicos, tales como EDTA de sodio (agente quelante) y TCEP (agente reductor de disulfuro), aún se produce formación de benzaldehído en presencia de MTG.

35 Aunque el reactivo tiolado puede usarse también como agente aceptor de radicales, tal como 2-mecaptoetanol, el MTG en la formulación de hecho promueve la formación de benzaldehído. El mecanismo real aún es desconocido. No todo el antioxidante tiolado o reactivo promovía la formación de benzaldehído. Por ejemplo, MTG, STG, Cys y CysA promovían la formación de benzaldehído, pero Glu mostraba el efecto opuesto sobre la formación de benzaldehído. De forma interesante e inesperada, con la adición de VC, solamente solución de BA/OA que contenía STG y MTG reveló el efecto de inhibición sobre benzaldehído, el resto de la solución de BA/OA que contenía tiolado no mostraba la mutación de benzaldehído con VC.

40 La concentración de MTG está en el intervalo de un 0,1 % a un 2 % en peso. La concentración de MTG es preferiblemente al menos un 0,1 % en peso, o más preferiblemente al menos un 0,3 % en peso o mucho más preferiblemente al menos un 0,5 % en peso.

45 La concentración de VC puede estar en el intervalo de un 0,01 % a un 0,05 % en peso. La concentración de VC es preferiblemente al menos un 0,01 % en peso o más preferiblemente al menos un 0,02 % en peso o mucho más preferiblemente al menos un 0,05 % en peso.

50 La relación eficaz de of MTGA/C se selecciona preferiblemente en el intervalo de 10 a 30.

La composición farmacéutica innovadora puede inyectarse a través de una aguja de calibre pequeño, preferiblemente a través de una aguja de calibre 21 o más preferiblemente a través de una aguja de calibre 23 o mucho más preferiblemente a través de una aguja de calibre 25 o aguja de diámetro más pequeño.

55 La composición farmacéutica puede tener una viscosidad no mayor de 1000 centipoise (cPs), más preferiblemente menos de 100 cPs y mucho más preferiblemente menor de 25 cPs para mejorar la capacidad de inyección.

60 La composición farmacéutica puede prellenarse en una jeringa para formar un producto en una configuración lista para su uso.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

65 Figura 1. Muestra el efecto de antioxidante que mitiga la decoloración en formulación de buprenorfina. La formulación ensayada se almacenó a 60 °C durante 14 días.

Figura 2. Muestra los perfiles PK en ratas (N = 5) de formulaciones de buprenorfina administradas por vía subcutánea, FP-006 a FP-008.

5 Figura 3. Perfil PK en ratas (N = 6) de formulación de Bup/OA/BA (FP-009) frente a formulación de Bup/PLGA/NMP (FP-010).

10 Figura 4. Muestra perfiles PK en ratas (N = 5) de F-SC-1 (5 % de OA) y F-SC-2 (18 % de OA), administrados por vía subcutánea con nivel de dosis de 75 mg/kg.

Figura 5. Muestra perfiles PK en ratas (N = 5) de F-SC-5-L, F-SC-5-M y F-SC-5-H, administrados por vía subcutánea con nivel de dosis bajo (L), medio (M) y alto (H) (25, 75, 150 mg/kg, N = 5), respectivamente.

15 Figura 6. Muestra la correlación del área bajo la curva con respecto a los niveles de dosis administrados por vía subcutánea con F-SC-5.

Figura 7. Muestra el perfil PK de formulación de Bup/BA/OA frente a formulación de Bup/PLGA/NMP. El nivel de dosis fue 75 mg/kg y N = 6. Las desviaciones típicas se marcan como barras de error.

20 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN**

25 La presente invención se refiere en general a un sistema de administración de liberación mantenida para buprenorfina. Como se usan en este documento, las formas singulares "un/o", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales salvo que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, una referencia a "una formulación" incluye una pluralidad de dichas formulaciones, de modo que una formulación de buprenorfina incluye formulaciones de buprenorfina.

30 Como se usa en este documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que el material, sustancia, compuesto, molécula, polímero o sistema al que se aplica no debe provocar toxicidad importante, reacción biológica adversa importante o letalidad en un animal al que se administra a dosis y tasas razonables.

35 Como se usa en este documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados en donde el compuesto precursor se modifica preparando sales de ácidos o bases de los mismos. Sales aceptables adecuadas incluyen, aunque sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales aceptables incluyen las sales atóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos atóxicos. Por ejemplo, dichas sales atóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y similares. Específicamente, las sales aceptables pueden incluir, por ejemplo, las sales que se producen de forma natural *in vivo* en un mamífero.

45 Como se usa en este documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de buprenorfina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, útil para tratar o prevenir el trastorno o enfermedad subyacente, o para tratar los síntomas asociados con el trastorno o enfermedad subyacente en un hospedador.

50 Como se usa en este documento, "efecto sinérgico" es un efecto que surge entre dos o más agentes, entidades, factores o sustancias que producen un efecto mayor que la suma de sus efectos individuales.

55 La presente invención proporciona una composición farmacéutica estabilizada de administración de buprenorfina de liberación mantenida de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas que puede administrar buprenorfina o una sal de la misma durante un periodo prolongado de tiempo. El término "estabilizado", como se usa en este documento, indica un estado de que las composiciones farmacéuticas permanezcan sustancialmente inalteradas en una condición de almacenamiento especificada, durante el periodo entre el momento en que se prepara y el momento en que se vuelve a ensayar. Particularmente, la invención preferiblemente potencia la estabilidad de la composición, de modo que la composición no varíe más de un 10 %, más de un 5 %, más de un 3 % o 2 % durante un periodo de una semana, un mes, tres meses, seis meses o más en condiciones de almacenamiento especificadas. Las condiciones de almacenamiento pueden incluir temperatura normal o temperatura elevada, incluyendo 30 °C, 40 °C, 60 °C o mayor.

65 La invención preferiblemente potencia la estabilidad del color de la composición, de modo que el color aparente de la composición de buprenorfina se mantenga como incoloro a amarillo pálido (patrón de color USP

comparable A a E, descrito en USP <631>). La expresión "periodo prolongado", como se usa en este documento, indica un periodo de una semana, un mes, tres meses, seis meses o más en condiciones de almacenamiento especificadas. Las condiciones de almacenamiento pueden incluir temperatura normal o temperatura elevada, incluyendo 30 °C, 40 °C, 50 °C, 60 °C o mayor.

5 La presente invención proporciona una composición farmacéutica inyectable que comprende 1) al menos un 1 % en peso de buprenorfina o su sal; 2) un disolvente farmacéuticamente aceptable seleccionado de alcohol bencílico (BA); 3) un ácido graso seleccionado de ácido oleico; y 4) un estabilizante como se describe a continuación. En donde la buprenorfina sirve como agente bioactivo, que se conoce por su efecto terapéutico en trastorno de uso de opioides (OLID) y tratamiento del dolor; el ácido graso sirve como potenciador de la solubilidad y también como potenciador de la bioabsorción; el disolvente orgánico sirve como agente de disolución y también como vehículo; y los agentes estabilizantes suprimen la degradación química de los componentes en formulaciones proporcionadas en este documento.

15 La buprenorfina en la composición farmacéutica puede estar en forma de la base libre. La buprenorfina en la composición farmacéutica está presente preferiblemente en una cantidad de un 1 % en peso a un 40 % en peso, preferiblemente de un 5 % en peso a un 35 % en peso, más preferiblemente de un 10 % en peso a un 30 % en peso.

20 El ácido graso puede estar presente en una cantidad de un 0,1 % en peso a un 40 % en peso o de un 1 % en peso a un 30 % en peso o de un 3 % en peso a un 10 % en peso.

El estabilizante en la composición farmacéutica se selecciona de monotioglicerol (MTG) y ácido ascórbico (VC) usados en combinación. Se desea una relación de MTGA/C de 1 a 100.

25 Preferiblemente, el monotioglicerol (MTG) y el ácido ascórbico (VC) en la composición farmacéutica son de un 0,1 % a un 2,0 % y de un 0,01 % a un 0,05 %, respectivamente.

30 Preferiblemente, el color de la composición farmacéutica permanecerá de incoloro a amarillo pálido después de almacenarse a 60 °C durante 3 meses.

En todos los aspectos descritos anteriormente, la presente invención en general se refiere a una formulación de buprenorfina sustancialmente concentrada como líquido fluido durante un periodo prolongado de tiempo. La expresión "periodo prolongado de tiempo", como se usa en este documento, indica un periodo de una semana, un mes, tres meses, seis meses o más en condiciones de almacenamiento especificadas. Las condiciones de almacenamiento pueden incluir temperatura ambiente o temperatura elevada, incluyendo 30 °C, 40 °C, 50 °C, 60 °C o mayor. La expresión "sustancialmente concentrada", como se usa en este documento, significa que la composición descrita en este documento comprende al menos un 5 % de base de buprenorfina, metabolitos o sales en peso (% en peso), preferiblemente al menos un 15 % en peso de buprenorfina, y más preferiblemente al menos un 25 % en peso de buprenorfina. La expresión "líquido fluido", como se usa en este documento, significa que la composición es una solución transparente y no viscosa, caracterizada sin ningunas partículas visibles o emulsión opaca.

45 Debido a la baja viscosidad, la composición de buprenorfina de la presente invención puede transportarse fácilmente usando una bomba normal como una bomba peristáltica, rotatoria o de pistón, y después llenarse en recipientes adecuados incluyendo viales, ampollas y jeringas prellenables. El material apropiado para los recipientes incluye vidrio de tipo I (borosilicato) y plástico altamente resistente a químicos, incluyendo copolímero de olefina cíclica (COC), polímero de olefina cíclica (COP) y polipropileno (PP). El material sellante adecuado de tapón y émbolo es caucho butílico laminado con fluoropolímero resistente a químicos, tal como politetrafluoroetileno (PTFE o Teflon®) y polietilentetrafluoroetileno (ETFE o Furotec®).

50 La presente invención preferiblemente proporciona una solución de alta concentración y no viscosa de buprenorfina que puede inyectarse fácilmente usando agujas de pequeño tamaño. La solución de buprenorfina proporcionada en la presente invención en una jeringa de 1 ml puede inyectarse a través de un pequeño tamaño de aguja manualmente o usando inyectoros con una fuerza menor de 30 Newton (N), preferiblemente menor de 10 N. El tamaño adecuado de aguja puede ser calibre 23 a calibre 30 con una longitud de 8 a 25 mm. El tamaño preferido de aguja es de calibre 25 a 30, preferiblemente de calibre 27 a 30. La presente invención proporciona una inyección con potencialmente menos dolor debido al uso de agujas de tamaño más pequeño. Esto es diferente de los productos existentes tales como depósito polimérico u oleoso que a menudo requiere agujas mayores del tamaño de calibre 19.

60 El ácido graso en la composición farmacéutica innovadora preferiblemente actúa como potenciador de la solubilidad de la composición de buprenorfina. El término "solubilidad", como se usa en este documento, indica una concentración saturada de un soluto sólido en un disolvente líquido concomitante. Sin apuntes adicionales, la concentración saturada se evaluó a temperatura ambiente. El término "potenciador", como se usa en este documento, significa que, con la adición del componente en disolvente, la concentración saturada en el sistema de dos componentes es mayor que la concentración saturada en un disolvente de un solo componente. La fuerza de potenciación de la solubilidad proporcionada por el ácido graso es al menos un 10 %, o al menos un 30 %, o al menos

un 50 %. El contenido adecuado de ácido graso en la solución de buprenorfina presentada en esta invención puede ser de un 0,1 a un 50 % en peso.

5 La adición apropiada de disolvente orgánico preferiblemente reduce significativamente la viscosidad de formulación de buprenorfina altamente concentrada, mejorando, por tanto, la capacidad de inyección y reduciendo la fuerza durante la inyección, incluyendo la fuerza de avance y deslizamiento. En todos los aspectos de la invención, el contenido del disolvente orgánico biocompatible en solución de buprenorfina variará de un 10 a un 90 % en peso. La proporción preferible de disolvente orgánico varía de un 30 a un 80 % en peso.

10 En un aspecto inesperado, la invención proporciona una combinación de ácidos grasos y disolventes orgánicos como se describe en este documento. La solubilidad de buprenorfina es mayor en la combinación de los dos que en el disolvente orgánico en solitario o el ácido graso en solitario. El efecto sinérgico de potenciación de la solubilidad de buprenorfina es sorprendente e inesperado. Sin limitarse a teoría alguna, la potenciación de múltiples componentes podría establecerse mediante dos posibles principios en estado líquido individualmente o en paralelo.

15 En primer lugar, los ácidos grasos pueden fijarse a moléculas de buprenorfina altamente hidrófobas mediante la cadena alifática y permitir que el grupo carboxílico se exponga al disolvente polar, interconectando, por tanto, la interacción polar entre la buprenorfina y el solvente, potenciando, por tanto, la solvatación de las moléculas de buprenorfina y la correspondiente mayor solubilidad. En segundo lugar, el grupo carboxílico cargado negativamente potencial en los ácidos grasos podría interactuar con grupos amina cargados positivamente potenciales en las moléculas de buprenorfina. Este par iónico electrónico puede formar enlaces cuasiiónicos entre los ácidos grasos y la buprenorfina, aumentando, por tanto, la interacción polar entre la buprenorfina y el disolvente y potenciando la solvatación de las moléculas de buprenorfina. La mezcla de ácido graso-disolvente orgánico con capacidad de potenciación de la solubilidad de múltiples componentes en la presente invención puede poseer una relación de disolvente a ácido graso que varía de 100:1 a 1:1 (p/p). Al comparar con la solubilidad de buprenorfina en disolvente orgánico o ácido graso, la potenciación de la solubilidad de buprenorfina de múltiples componentes produce una potenciación de la solubilidad de al menos un 2 % en peso. La potenciación de la solubilidad de buprenorfina de múltiples componentes preferida es de al menos un 5 % en peso y, más preferiblemente, la potenciación de la solubilidad de buprenorfina de múltiples componentes es de al menos un 8 % en peso. Los disolventes y ácidos grasos preferidos son alcohol bencílico y ácido oleico, respectivamente.

20 El agente estabilizante preferiblemente actúa manteniendo la estabilidad del color de la composición buprenorfina. Sorprendentemente, la capacidad estabilizante del color no la poseen de forma universal los antioxidantes farmacéuticos usados normalmente, tales como ácido ascórbico (VC) (ejemplo comparativo 1), en que el color de la composición de buprenorfina se oscurecía en un color fácilmente discernible por inspección visual, lo que puede dar lugar al fracaso en el control y garantía de la calidad. El deterioro del color en la formulación de buprenorfina innovadora difiere claramente de la observación en experiencias previas con formulación de buprenorfina como en la patente US 6365596, en que la decoloración en productos que comprenden buprenorfina puede mitigarse por la presencia de ácido ascórbico con 1 a 3 equivalentes de buprenorfina.

35 Se descubrió que el antioxidante tiolado puede estabilizar el color de la composición de buprenorfina de la presente invención. El agente estabilizante del color adecuado es monotioglicerol (MTG). Un contenido adecuado de antioxidante tiolado varía de un 0,05 a un 2 % en peso, preferiblemente de un 0,1 a un 1 % en peso.

40 Se descubrió inesperadamente que los antioxidantes tiolados, aunque presenten capacidad estabilizante del color eficaz, no pueden mejorar la degradación química de la buprenorfina, desde el aspecto de la pureza o el contenido de total de impureza. Este descubrimiento es diferente de la función de protección a base de tiolato descrita en la patente US 9668967, en que se divulga que el antioxidante tiolado mitiga de forma eficaz tanto la degradación química como la decoloración en solución de buprenorfina. Por tanto, el hecho de que el antioxidante tiolado funcione de forma diferente en formulaciones de buprenorfina en la técnica anterior y las composiciones de buprenorfina proporcionadas en la presente invención, sugiere una posibilidad de que la degradación química relacionada con la impureza total en la composición de buprenorfina proporcionada en la invención pueda ser también diferente del mecanismo de degradación divulgado en la patente US 9668967. La ruta degradante distinguible en la composición en la presente invención puede ser específica y estar sometida a ácido graso y disolvente orgánico.

45 En otro aspecto, se encuentra que los antioxidantes tiolados tales como MTG o TGA estimulan la degradación del ingrediente inactivo en la composición proporcionada en la invención. La degradación se encuentra principalmente en disolvente orgánico en la composición, particularmente se encuentra en presencia de alcohol bencílico (BA). Con la presencia de BA y MTG o TGA y sin otro antioxidante, el contenido de benzaldehído (BZ), oxidado a partir del alcohol bencílico en la composición, aumenta a lo largo del tiempo durante el almacenamiento. Esta degradación del alcohol bencílico encontrada es significativamente menor en composición de buprenorfina con ausencia de antioxidantes tiolados. Cuantitativamente, el antioxidante tiolado estimula la generación de benzaldehído en 1, 2 o 3 veces.

50 En otro aspecto, la degradación inducida por antioxidante tiolado del alcohol bencílico no puede reducirse mediante el tratamiento de purga de nitrógeno para la desoxigenación de la combinación de alcohol bencílico y

vehículo de ácido graso. Se dice que la generación de benzaldehído es independiente de oxígeno. En una tabla de selección de antioxidante en un artículo de revisión (*Waterman KC et al., Stabilization of Pharmaceuticals to Oxidative Degradation Pharmaceutical Development and Technology, (2002) 7(1), 1-32*)), no hay antioxidante recomendado para dosificación líquida no acuosa para mitigar la degradación oxidativa independiente de oxígeno, lo que indica además la infrecuente incidencia de la oxidación del alcohol bencílico independiente de oxígeno inducida por antioxidante tiolado. En contraste, la degradación de buprenorfina no puede reducirse significativamente por el tratamiento de purga de nitrógeno para la combinación de alcohol bencílico y vehículo de ácido graso durante un periodo prolongado de tiempo en condiciones de almacenamiento especificadas. La expresión "periodo prolongado", como se usa en este documento, indica un periodo de una semana, un mes, tres meses, seis meses o más en condiciones de almacenamiento especificadas. Las condiciones de almacenamiento pueden incluir temperatura ambiente o temperatura elevada, incluyendo 30 °C, 40 °C, 50 °C, 60 °C o mayor.

La gravedad de la degradación del alcohol bencílico puede cuantificarse mediante la generación de benzaldehído (BZ). En este aspecto, se describe un método para evaluar cuantitativamente la generación de BZ, mediante el porcentaje del pico de BZ en cromatogramas usando UPLC en la sección de ejemplo con respecto al área de pico total en el cromatograma correspondiente, excluyendo el área de pico del vehículo. Con la presencia de algunos antioxidantes tiolados tales como MTG o TGA, el % de área de BZ es al menos un 1 %, 2 %, 3 %, 5 % o 10 %, durante un periodo prolongado de tiempo en condiciones de almacenamiento especificadas.

La combinación de estabilizantes se usa preferiblemente para mantener la estabilidad de la composición de buprenorfina. La expresión "combinación de estabilizantes", como se usa en este documento, se refiere en general a una composición de antioxidantes que comprende un antioxidante tiolado y un antioxidante sin azufre. Ejemplos de antioxidantes incluyen ácido ascórbico (vitamina C o VC), palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), galato de propilo y tocoferoles (vitamina E). Los contenidos adecuados de antioxidante sin azufre en general pueden variar de un 0,005 a un 0,5 % en peso, preferiblemente de un 0,01 a un 0,1 % en peso. El contenido adecuado de antioxidante tiolado en general puede variar de un 0,05 a un 2 % en peso, preferiblemente de un 0,1 a un 1 % en peso. La composición farmacéutica innovadora comprende una combinación de un 0,1 % a un 2,0 % de monioglicerol (MTG) en peso y de un 0,01 % a un 0,05 % de ácido ascórbico (VC) en peso. El término "estabilidad", como se usa en este documento, indica que 1) la degradación de buprenorfina en composición proporcionada en la invención es menor de un 10, 5, 3, 2 o 1 % según las áreas de pico de cromatograma de UPLC determinadas, 2) el color de la composición de buprenorfina en la invención permanece de incoloro a amarillo pálido, y 3) la generación de benzaldehído es menor de un 2, 1, 0,5 o 0,2 % determinada usando las áreas de pico de cromatograma de UPLC, durante un periodo prolongado de tiempo en condiciones de almacenamiento especificadas. Las condiciones de almacenamiento pueden incluir temperatura ambiente o temperatura elevada, incluyendo 30 °C, 40 °C, 50 °C, 60 °C o mayor. La degradación preferible de buprenorfina puede no ser de más de un 3 % y la generación preferible de benzaldehído es de no más de un 0,5 % de área, respectivamente, durante un periodo prolongado de tiempo en condiciones de almacenamiento especificadas como se define previamente.

La degradación de buprenorfina en la composición farmacéutica innovadora puede reducirse usando la combinación de estabilizantes, con respecto a las composiciones sin ella hasta un grado en al menos un 30 %, preferiblemente en al menos un 50 % y más preferiblemente en al menos un 70 %.

La degradación de alcohol bencílico en la composición farmacéutica innovadora puede reducirse usando la combinación de estabilizantes, con respecto a la composición sin ella, hasta un grado en al menos un 30 %, preferiblemente en al menos un 50 % y más preferiblemente en al menos un 70 %.

Particularmente, la combinación de estabilizantes, que comprende VC y MTG, en la composición farmacéutica innovadora demuestra una mitigación adicionalmente potenciada de degradación de buprenorfina y alcohol bencílico en la composición de buprenorfina. Sin limitarse a teoría alguna, esta potenciación adicional más allá de la combinación del efecto de estabilización podría conseguirse mediante lo siguiente 1) VC puede aliviar el efecto de la degradación química promovida por MTG, 2) MTG puede reforzar la protección antioxidante modulada por VC, o 3) los efectos descritos anteriormente actúan simultáneamente.

Puede proporcionarse una composición de buprenorfina estéril usando un tratamiento de esterilización terminal. En este documento, la composición de buprenorfina se proporciona en todas las realizaciones anteriores en esta invención. En lo que al conocimiento del autor se refiere, no se ha divulgado que el sistema de buprenorfina-disolvente orgánico pueda tolerarse con esterilización terminal con aporte de energía. El término "tolerado", como se usa en este documento, significa que la estabilidad no disminuirá por el tratamiento. El pertinente ejemplo se proporcionó en la patente US 9295645 en que una formulación de buprenorfina en suspensión acuosa se reivindicó con capacidad de someterse a autoclave. Desde el aspecto electroquímico, el potencial oxidativo es menor en entorno acuoso que en disolvente orgánico. Por lo tanto, es comprensible que un método de autoclave pueda no dar lugar a degradación oxidativa significativa en la suspensión de buprenorfina acuosa.

Un método de esterilización terminal útil puede incluir autoclave con calor húmero, rayos E, irradiación gamma y luz UV. El método preferible es autoclave. Los parámetros de funcionamiento de autoclave incluyen: 1) la temperatura

de esterilización es de al menos 115 °C, preferiblemente al menos 120 °C, y 2) la duración del calentamiento con las temperaturas anteriores dura 10~60 minutos, preferiblemente 20~30 minutos. Los recipientes adecuados usados en autoclave pueden incluir viales restringidos, ampollas y jeringas prellenables, compuestos de vidrio de tipo I y plástico termoestable como COP, COC y PP.

5 En las composiciones farmacéuticas innovadoras, el ácido graso puede servir como potenciador de la bioabsorción de la dosificación líquida de buprenorfina durante la duración de la liberación mantenida. En este documento, la dosificación de buprenorfina se aplica mediante administración extravascular, preferiblemente mediante administración intramuscular y subcutánea y más preferiblemente mediante administración subcutánea. Además, la expresión "liberación mantenida", como se usa en este documento, indica la administración de un compuesto bioactivo desde un depósito, implante o reservorio que permanece a una tasa detectable durante un periodo prolongado de tiempo, en lugar de liberación inmediatamente a entornos circundantes. La duración de la liberación mantenida proporcionada por esta invención es 1 mes, 2 meses, 3 meses o más. El contenido adecuado de ácido graso en la dosificación de buprenorfina es de un 0,1 a un 50 % en peso.

15 La composición farmacéutica de buprenorfina proporcionada en la invención puede presentar particularmente bioabsorción de potenciación durante el periodo de liberación mantenida, en comparación con una solución de buprenorfina-disolvente orgánico. La tasa de potenciación de la liberación mantenida mediante la ayuda del ácido graso es preferiblemente al menos un 50 % de aumento de la ABC, preferiblemente un 70 % de aumento de la ABC y mucho más preferiblemente un 100 % de aumento de la ABC, sobre un periodo de tiempo durante 1 mes, 2 meses, 3 meses o más.

20 La composición farmacéutica de buprenorfina proporcionada en la invención puede presentar particularmente bioabsorción de potenciación durante el periodo de liberación mantenida, en comparación con una dosificación de buprenorfina polimérica. En donde, la dosificación de buprenorfina polimérica comprende poliéster biodegradable, tal como poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) o poli(ácido láctico) (PLA), con peso molecular que varía de 5 a 40 kDa. En donde, la tasa de potenciación de la liberación mantenida mediante la ayuda del ácido graso es al menos un 50 % de aumento de la ABC, preferiblemente un 70 % de aumento de la ABC y mucho más preferiblemente un 100 % de aumento de la ABC, sobre un periodo de tiempo durante 1 mes, 2 meses, 3 meses o más.

25 La composición farmacéutica de buprenorfina innovadora puede tener la capacidad de aportar suficiente exposición. La expresión "suficiente exposición", como se usa en este documento, indica cuantitativamente un área bajo la curva tras la dosis normalizada a la dosis de 28 días ($n\text{-AUC}_{0-28d}$) al nivel de no menos de 5 (ng/ml x día) / (mg de Bup/kg de peso), preferiblemente al nivel de no menos de 10 (ng/ml x día) / (mg de Bup/kg de peso). En este documento, $n\text{-AUC}_{0-28d}$ se extrae mediante el perfil PK en ratas macho con administración subcutánea de formulaciones de buprenorfina proporcionadas en la invención.

30 Particularmente, la composición farmacéutica innovadora puede usarse para modular la bioabsorción sobre una duración de liberación mantenida. Hay una tendencia de que la ABC aumente inversamente con la relación de Bup/OA (p/p). Al dosificar la formulación de buprenorfina con la relación de Bup/OA al nivel de 1, 2, 3, 5 o 10, la ABC normalizada a la dosis puede estar al nivel de no menos de 20, 10, 9, 8, 7 o 5 (ng/ml)/(mg/kg). Es decir, la invención proporciona una oportunidad de preparar correctamente las composiciones de buprenorfina de liberación mantenida en función de la necesidad predeterminada de exposición biofarmacéutica.

35 La composición farmacéutica innovadora puede usarse para modular la fluctuación del nivel plasmático de buprenorfina sobre una duración de liberación mantenida. Hay una tendencia de que la anchura de fluctuación aumente inversamente con la relación de Bup/OA (p/p). Particularmente, la dosificación la formulación de buprenorfina con la relación de Bup/OA al nivel de 1, 2, 3, 5, 10 o 20, la relación de valor máximo a valor mínimo ($C_{m\acute{a}x}/C_{m\acute{i}n}$ o $C_{m\acute{a}x}/C_{\acute{u}ltimo}$) puede estar al nivel de no más de 20, 10, 7, 5 o 3. La invención proporciona una oportunidad de preparar correctamente las composiciones de buprenorfina de liberación mantenida en función de la necesidad predeterminada de fluctuación del nivel plasmático.

40 Una ventaja adicional proporcionada por la formulación de buprenorfina en esta invención es que la ABC en general es lineal y está positivamente asociada con el nivel de dosis, lo que es una propiedad farmacocinética favorable, es decir, proporcionalidad de la dosis. Esta propiedad posibilita un plan de dosificación más preciso antes de la administración de la dosis. Los médicos pueden seleccionar la dosis correcta para diferentes pacientes con características físicas variadas, gravedad de los síntomas o respuesta a buprenorfina.

45 Globalmente, la liberación mantenida en la presente invención se basa, entre otras cosas, en un principio subyacente simple de usar ácido graso que sirva como agente modulador de administración de fármacos. Este principio no incluye depósito de polímero y lípido muy viscoso para retardar la difusión. Tampoco hay necesidad de usar modificación química para ligar covalentemente ácidos grasos al fármaco, para disolver los bioactivos en aceite vegetal y formular un depósito oleoso. Sin limitarse a teoría alguna, el ácido graso, con bajo equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) que varía de 1 a 3, puede aprovechar sus propiedades anfífilas para modular el proceso de solidificación y el tamaño o la morfología del cristal de fármaco. Una vez administrada la dosificación, el ácido graso puede incorporarse

con la buprenorfina para formar una gota hidrófoba bastante rica en buprenorfina dispersada en un entorno subcutáneo bastante hidrófilo. A lo largo del tiempo en que difunde el disolvente orgánico desde la composición de buprenorfina, las gotas ricas en buprenorfina solidifican gradualmente y se convierten en cristales de buprenorfina de tamaño micrométrico.

Como se usa en este documento, las expresiones "que trata", "tratar" o "tratamiento" incluyen (i) prevenir que aparezca una afección patológica (por ejemplo, trastorno de uso de opioides (OLID)) (por ejemplo, profilaxis); (ii) inhibidor la afección patológica (por ejemplo, OLID) o detener su desarrollo; y (iii) aliviar la afección patológica (por ejemplo, aliviar los síntomas asociados con OLID).

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran las composiciones y métodos de la presente invención. Los siguientes ejemplos no deben considerarse como limitaciones, sino que deben simplemente mostrar cómo preparar las composiciones de administración de fármacos de liberación controlada útiles.

Método de UPLC para evaluación de la pureza.

La pureza de la buprenorfina se determinó mediante la relación del área del pico de la buprenorfina precursora dividida por las áreas de pico totales de todos los picos distinguibles de derivados de buprenorfina en el cromatograma. La UPLC se hizo funcionar con el siguiente equipo y condiciones: Sistema de LC: Shimadzu UPLC equipado con bombas (LC-30AD), tomamuestras automático (SIL-30AC), PDA (SPD-M30A) y horno de columna (CTO-20A); columna de HPLC: Waters ACQUITY UPLC BEH C18 1,7 μ m, 3,0 x 150 mm; temperatura de horno de columna: 30 °C; elución y gradiente de HPLC: caudal: 0,3 ml/min, fase móvil A (MPA): pH 4,5, dihidrogenofosfato de potasio con 10 % de acetonitrilo; fase móvil B (MPB): acetonitrilo. El gradiente se muestra en la tabla a continuación.

MPB (% v)	Tiempo (min)
30	0
35	10
48	11
48	25
60	26
65	29
30	32
30	35

MPA + MPB = 100 % durante todo el procedimiento de elución.

Ejemplo comparativo 1. Preparación de formulación de buprenorfina y evaluación de la estabilidad

El procedimiento de preparación de la formulación incluye principalmente la preparación de vehículo, mezcla de la formulación y esterilización. En resumen, se añadió sólido de base de buprenorfina a viales de vidrio, que pesaba de 400 a 700 mg. Después se prepararon aproximadamente 5 gramos de vehículos que comprendían ácidos grasos (por ejemplo, CPA y OA), disolventes farmacéuticos (por ejemplo, BA y BB) o un ingrediente parenteral común, aceite vegetal tal como aceite de sésamo (SO) como la composición mostrada en la tabla 1, excluyendo la proporción de base de buprenorfina. En que, el ácido ascórbico se disolvió en agua antes de mezclar con otros componentes de vehículo. El vehículo preparado pesado que variaba de 1300 a 1600 mg se repartió en viales con sólido de buprenorfina. Después de agitación moderada durante una noche a temperatura ambiente, puede recuperarse 2 gramos de formulaciones complementarias para la composición final. Cada formulación posteriormente se dividió en alícuotas en viales sellados con membranas de caucho para el estudio de estabilidad. Las condiciones de almacenamiento incluyen 25, 40 y 60 °C.

Tabla 1. Formulaciones de buprenorfina que comprenden ácido graso, disolvente orgánico, aceite vegetal o antioxidantes

Formulación	Bup (% en peso)	CPA (% en peso)	OA (% en peso)	BA (% en peso)	BB (% en peso)	SO (% en peso)	VC (% en peso)	Agua (% en peso)	NMP (% en peso)
FP-001	35	32,6			32		0,1	0,3	
FP-003	30	45				24,6	0,1	0,3	
FP-004	35	15,1		49,5			0,1	0,3	
FP-005	35	15		50					
FP-006	25		30,5	27,6		16,5	0,1	0,3	
FP-007	30		18	51,6			0,1	0,3	
FP-008	20								80

Se evaluó el cambio de color en las formulaciones usando espectroscopia UV-Vis a diferente temperatura y

a lo largo del tiempo, particularmente correspondiente a la absorbancia a longitud de onda de 380 nm. En el protocolo USP 1061, la luz visible se define como la radiación con longitud de onda de 380 a 770 nm. Por ejemplo, la absorbancia a 380 nm (abs máx. en longitud de onda visible) para estas formulaciones medida mostró universalmente un aumento a lo largo del tiempo, incluso si se complementaba VC (tabla 2). Parece que VC realmente aumenta la absorbancia a 380 nm en comparación con la formulación que no contiene VC (FP-004 frente a FP-005) en la misma condición. Esto indica que VC en solitario puede no ser un estabilizante del color eficaz.

Tabla 2. Absorbancia a 380 nm de muestras diluidas y formulación real

Formulación n.º	25 °C - muestra inicial Abs380 nm	25 °C - formulación de 1 mes Abs380 nm	40 °C - muestra inicial Abs380 nm	40 °C - formulación de 1 mes Abs380 nm
FP-001	0,005	0,392	0,007	0,52
FP-003	0,003	0,264	0,006	0,464
FP-004	0,012	0,92	0,02	1,568
FP-005	0,006	0,472	0,012	0,976
FP-006	0,007	0,536	0,008	0,648
FP-007	0,01	0,832	0,015	1,2
FP-008	0,004	0,32	0,011	0,856

La pureza de la formulación de buprenorfina almacenada a 25, 40 y 60 °C se evaluó usando UPLC con detección UV a 240 nm en función del método de la Farmacopea Europea (EP) (07/2009: 1180) con mínima modificación. Los parámetros de funcionamiento se han descrito en el párrafo del método UPLC de ejemplo. La pureza se presenta como el porcentaje del área de pico de buprenorfina dividida por el área de pico total excluyendo los picos de vehículo (tabla 3 (a)).

Los resultados de estabilidad mostraron que, en cualquier condición de almacenamiento, la pureza de buprenorfina en las formulaciones que contienen VC permanecía mayor de un 98,68 %. En contraste, en las formulaciones sin VC tales como FP-005 y FP-008, la pureza de buprenorfina se deterioró significativamente. Se generaron hasta un 4 % a 8 % más de impurezas durante 1 mes a 60 °C para FP-005 y FP-008, respectivamente, en comparación con las formulaciones que contienen VC. También se descubrió que el nivel de degradación química de buprenorfina no se correlacionaba simplemente con el nivel de coloración amarilleante (tabla 3 (b)). FP-008 mostró el menor cambio de color por inspección visual entre las formulaciones de buprenorfina ensayadas, pero presentaba la mayor intensidad de degradación.

Tabla 3. Estabilidad de formulación de buprenorfina en condiciones especificadas. (a) pureza por UPLC de buprenorfina y (b) color aparente

(a)

Formulación	Inicial	25 °C - 1 mes	40 °C - 1 mes	60 °C - 1 mes
FP-001	99,40	99,29	99,22	99,40
FP-003	98,95	99,09	99,04	99,05
FP-004	99,70	98,98	98,86	99,38
FP-005*	99,71	98,68	97,43	94,60
FP-006	99,40	98,87	99,27	99,36
FP-007	99,69	99,57	98,66	99,05
FP-008*	99,71	98,60	95,72	90,35

La pureza se calculó usando el porcentaje del área de pico de buprenorfina dividida por las áreas de pico totales excluyendo el área de pico de los vehículos. *: composiciones sin ácido ascórbico

(b)

Formulación	Inicial	25 °C - 1 mes	40 °C - 1 mes	60 °C - 1 mes
FP-001	Incolora	Amarilla pálida	Amarilla	Amarilla
FP-003	Incolora	Amarilla pálida	Amarilla pálida	Amarilla
FP-004	Incolora	Amarilla ambarina	Ámbar	Ámbar
FP-005	Incolora	Amarilla ambarina	Ámbar	Parda
FP-006	Incolora	Amarilla pálida	Amarilla pálida	Ámbar
FP-007	Incolora	Amarilla ambarina	Amarilla	Ámbar
FP-008	Incolora	Amarilla clara	Amarilla pálida	Amarilla

Ejemplo 2. Efecto sinérgico de BA/OA sobre la solubilidad de Bup

La solubilidad de buprenorfina en mezcla de BA/OA se ensayó a temperatura ambiente. El procedimiento

experimental incluye la adición de 400 mg de sólido de base de buprenorfina en aproximadamente 600 mg de vehículos. Los vehículos incluyen BA en solitario, OA en solitario y las mezclas de BA/OA que se prepararon con una serie de porcentaje creciente de OA en peso. Por ejemplo, un 10 % de vehículo de OA estaba compuesto de aproximadamente 200 mg de OA y 1800 mg de BA, respectivamente. La composición completa de vehículo usada en el estudio de solubilidad se muestra como la tabla 4. Después de suministrar el componente individual, las mezclas se agitaron durante 3 días para aproximarse al equilibrio de solubilización a temperatura ambiente. Se recogió el sobrenadante, seguido de centrifuga a alta velocidad y se ensayó por medición de UPLC. Para el análisis de UPLC, la columna y el sistema de bombeo son Waters ACQUITY UPLC BEH C18 1,7 μ m, 3,0 x 150 mm y Shimadzu LC-30AD, respectivamente. La muestra inyectada se eluyó isocráticamente usando acetonitrilo al 48 % en agua con ácido trifluoroacético (TFA) al 0,05 % y la columna se ubicó en horno a 45 °C. La longitud de onda de detección es 220 nm. Como se muestra en la tabla 4, los resultados mostraron que la solubilidad de Bup aumenta con el contenido de OA en la mezcla, que varía de ~21 % a ~36 % en peso. Los vehículos de BA/OA con un 15 a un 40 % en peso de OA proporcionan solubilidad potenciada de buprenorfina, en comparación individual con OA o BA. Puede conseguirse hasta un 50 % de Bup usando la combinación adecuada de BA/OA. Una solubilidad mayor de Bup puede reducir el volumen de inyección para conseguir la misma dosis. Un producto con menor volumen de inyección debe mejorar la comodidad del paciente y, por tanto, aumenta el cumplimiento.

Tabla 4. Efecto sinérgico sobre la solubilidad de Bup en vehículos de combinación de BA/OA

Parámetro	% en peso de OA							
	0	5	10	15	18	30	40	100
Solubilidad de buprenorfina	21,2 %	22,5 %	25,4 %	30,7 %*	30,8 %*	33,1 %*	36,2 %*	27,7 %

*: Solubilidad de Bup mayor que en BA o OA individualmente.

Ejemplo 3. Efecto de antioxidantes que contienen azufre sobre la formulación de Bup/BA/OA

Se incluyeron antioxidantes que contienen azufre tales como metionina (Met), monotioglicerol (MTG), cisteína (Cys), glutatión (Glu), tioglicolato de sodio (STG) y ácido lipoico (LipA) en las formulaciones para la estabilización de las formulaciones como se muestra en la tabla 5. En que, la formulación complementada con VC y sin antioxidante sirve como control. Se mezclaron 2 gramos de BA y 0,55 gramos de OA rigurosamente para formar una solución madre de BA/OA transparente. Después, se predisolvió la cantidad correspondiente de solución antioxidante que incluye EDTA, VC, Met, Cys, Glu y STG en agua a un 5 % en peso, 20 % en peso, 5 % en peso, 10 % en peso, 10 % en peso y 40 % en peso, respectivamente. MTG y LipA se predisolvieron en BA a un 40 % en peso y un 20 % en peso, respectivamente. Por consiguiente, estas soluciones antioxidantes se añadieron en vehículo de BA/OA a la concentración diseñada. Después, se pesaron 150 mg de base de buprenorfina en un vial 2R y se disolvieron con 350 mg de la solución de vehículo descrita anteriormente para producir formulaciones de buprenorfina con un 30 % en peso de contenido de buprenorfina. El vial 2R que contenía la formulación se restringió adicionalmente mediante tapón de caucho y sello de aluminio. Sin mayor atención, todos los vehículos se purgaron en primer lugar con nitrógeno durante 10 min y el espacio superior del vial 2R vial de las formulaciones se purgó entonces con nitrógeno durante 2 min adicionales. La formulación se combinó con agitación durante una noche a temperatura ambiente.

Durante el ensayo de estabilidad, todas las formulaciones se incubaron a 60 °C. El cambio de color se inspeccionó visualmente. La pureza de la buprenorfina se midió por UPLC como se describe en el párrafo de evaluación de la pureza. Los cambios físicos se examinaron por observación visual. Como se muestra en la figura 1, después de la incubación a 60 °C durante 14 días, las formulaciones con MTG y STG presentaron coloración más suave que la de otras formulaciones. Este efecto de mitigación del color en la solución de Bup/BA/OA es eficaz en presencia de MTG a la concentración tan baja como un 0,1 % (referida al resultado de F1-3) después de 14 días en condiciones de agresión.

Tabla 5. Estabilización del color por antioxidante en formulación de buprenorfina a 60 °C durante 14 días

n.º	Formulación (30 % de Bup/15 % de OA/55 % de BA)		
	Estabilizante	Con. (%)	Aspecto
F1-1	n/a	n/a	Amarilla
F1-2	VC/EDTA	0,02/0,01	Ámbar
F1-3	MTG	0,10 %	Amarilla pálida clara
F1-4	MTG	0,50 %	Amarilla pálida clara
F1-5	Met	0,02 %	Ámbar
F1-6	LipA	0,05 %	Amarilla
F1-7	Glu	0,01 %	Amarilla
F1-8	Cys	0,06 %	Amarilla
F1-9	STG	0,20 %	Amarilla pálida clara

Ejemplo 4. Efecto de purga de nitrógeno en formulación de buprenorfina

La preparación de la muestra fue similar al procedimiento mostrado en el ejemplo 3. En resumen, se preparó una solución madre de BA/OA que comprendía 2 gramos de BA y 0,55 gramos de OA, seguido del complemento de la cantidad correspondiente de solución de MTG (40 % en peso de MTG en BA) hasta alcanzar la composición diseñada como se muestra en la tabla 6. Durante el procedimiento de preparación de F8-3 y F8-5, las soluciones de vehículo se purgaron con nitrógeno durante 10 min (la punta de aguja se sacó en solución). Después, se pesaron 150 mg de base de buprenorfina en un vial 2R y se disolvieron con 350 mg de la solución de vehículo para producir formulaciones de buprenorfina con un 30 % en peso de contenido de buprenorfina. El vial 2R que contenía la formulación de buprenorfina se restringió adicionalmente mediante tapón de caucho/sello de aluminio en que el espacio superior se llenó entonces con nitrógeno durante 2 min adicionales. Por el contrario, no se aplicó tratamiento de nitrógeno a vehículos y viales que contenían las formulaciones para F8-6 y F8-7. La formulación se combinó con agitación durante una noche a temperatura ambiente. Todas las formulaciones se incubaron posteriormente a 60 °C durante 3 meses.

La pureza de la buprenorfina se midió por UPLC como en el párrafo de evaluación de la pureza, que se presenta como el porcentaje del área de pico de buprenorfina dividida por el área de pico total excluyendo los picos de vehículo y BZ. Asimismo, el nivel de BZ se presenta como el porcentaje del área de pico de BZ dividida por el área de pico total mostrada en los cromatogramas, excluyendo el área del pico de vehículo. Como se muestra en la tabla 6, la purga de nitrógeno muestra fuertes efectos para minimizar la degradación de buprenorfina significativamente. Sin embargo, la purga de nitrógeno no mostró ningún efecto sobre la generación de BZ sobre un periodo de tiempo de 3 meses a 60 °C.

Tabla 6. Efecto de las condiciones de purga de nitrógeno

n.º	Formulación (30 % de Bup/15 % de OA/55 % de BA)			UPLC (3 M a 60 °C)	UPLC (3 M a 60 °C)	Protección de nitrógeno
	Estabilizante	Con. (%)	N ₂	BZ (%)	Pureza (%)	Pureza (%)
F8-3	MTG	0,6	Sí	4,39 %	97,68 %	6,78
F8-5	MTG	1,0	Sí	4,86 %	98,28 %	6,89
F8-6	MTG	1,0	No	4,28 %	91,39 %	—
F8-7	MTG	0,6	No	4,88 %	90,90 %	—

La protección de nitrógeno es la diferencia de la pureza entre las formulaciones de buprenorfina antes de tratarlas con purga de nitrógeno y aquellas sin pretratamiento con nitrógeno (por ejemplo, pureza de F8-3 - pureza de F8-7 y pureza F8-5 - pureza de F8-6)

Ejemplo 5. Efecto de la combinación de antioxidantes sobre la formulación de buprenorfina

Tanto el aspecto como la estabilidad química son importantes para el desarrollo de productos farmacéuticos. En este ejemplo, se investigó el efecto tanto de MTG como de VC, en solitario o en combinación, sobre la estabilidad de Bup en formulaciones de BA/OA. Las formulaciones se prepararon con el procedimiento similar a la descripción del ejemplo 3. En resumen, se preparó una solución madre de BA/OA que comprendía 2 gramos de BA y 0,55 gramos de OA, seguido del complemento de la cantidad correspondiente de solución de MTG (40 % en peso de MTG en BA) y VC (20 % en peso de VC en agua) hasta alcanzar la composición diseñada como se muestra en la tabla 7. Todas las soluciones de vehículo se purgaron en primer lugar con nitrógeno durante 10 min (la punta de aguja se sacó en solución). Después, se pesaron los 120 mg de base de buprenorfina en un vial 2R y se disolvieron con 280 mg de solución de vehículo para preparar un 30 % en peso de formulación de buprenorfina. El vial 2R que contiene formulaciones se restringió adicionalmente mediante tapón de caucho/sello de aluminio. El espacio superior en los viales entonces se purgó con nitrógeno durante otros 2 min. La formulación se mezcló con agitación durante una noche a temperatura ambiente. Las formulaciones se incubaron posteriormente a 60 °C durante 1 mes. El aspecto se evaluó por observación visual. La pureza de la buprenorfina se midió por UPLC, que se presenta como el porcentaje del área de pico de buprenorfina dividida por el área de pico total excluyendo los picos de vehículo. Asimismo, el nivel de BZ se presenta como el porcentaje del área de pico de BZ dividida por el área de pico total mostrada en los cromatogramas, excluyendo el área del pico de vehículo. Se descubrió que VC es eficaz en minimizar la generación de BZ, pero no es eficaz en prevenir el cambio de color, mientras que MTG es eficaz en suprimir el cambio de color, pero provocaba generación significativa de BZ. La combinación de MTG y VC es muy eficaz en suprimir el cambio de color y la generación de BZ. Por lo tanto, la combinación de dos tipos diferentes de estabilizantes puede ser una herramienta muy útil para mantener la estabilidad de formulaciones de buprenorfina.

Tabla 7. Efecto de la combinación de antioxidantes sobre la formulación de buprenorfina almacenada a 60 °C durante un mes.

n.º	Formulación (30 % de Bup/15 % de OA/55 % de BA)			UPLC (1 M a 60 °C)	
	Estabilizante	Con. (%)	Color	Pureza (%)	BZ (%)
F9-1	n/a	n/a	Ámbar	97,99	1,00
F9-3	VC	0,02	Ámbar	99,75	0,13
F9-4	VC	0,05	Ámbar	99,74	0,13
F9-7	MTG	0,5	Amarilla pálida clara	96,93	2,20

(continuación)

n.º	Formulación (30 % de Bup/15 % de OA/55 % de BA)			UPLC (1 M a 60 °C)		
	Estabilizante	Con. (%)	Color	Pureza (%)	BZ (%)	
5	F9-8	MTG	1,0	Amarilla pálida clara	97,42	1,95
	F9-10	MTGA/C	0,5/0,02	Amarilla pálida clara	99,29	0,58
	F9-11	MTGA/C	1/0,02	Amarilla pálida clara	99,29	0,59
	F9-13	MTGA/C	0,5/0,05	Amarilla pálida clara	99,39	0,48
10	F9-14	MTGA/C	1/0,05	Amarilla pálida clara	99,21	0,66

Ejemplo 6. Estabilización neta por antioxidantes en formulación de buprenorfina

Este ejemplo resume la modulación del antioxidante sobre la mejora de la pureza neta (NPI) y la generación neta de BZ (NBZ), que fueron diferentes del aumento de la pureza de buprenorfina y el aumento de BZ de la formulación estudiada con respecto a los parámetros de estabilidad anteriores presentados de forma simulada (F9-1). El resultado de estabilización neta (calculado usando los resultados de la tabla 7) se enumera en la tabla 8 y 9. NPI y NBZ se extrajeron para evaluar la capacidad absoluta del antioxidante de prevenir la degradación química de la buprenorfina y BA, respectivamente, lo que implica tres tratamientos antioxidantes (VC, MTG y la combinación) y dos niveles de complemento (0,02 y 0,05 % en peso para VC; 0,1 y 0,5 % en peso para MTG). El aumento de estabilidad sobre NPI o NBZ se define como la mitigación adicional de la degradación de buprenorfina o BA en presencia de antioxidante de combinación de VC-MTG (columna B en la tabla 8 y 9), en comparación con el efecto que supone que VC y MTG funcionan completamente independientemente, libres de interrelación (columna A en la tabla 8 y 9). El grado de aumento de estabilidad está positivamente asociado con la interacción benigna de VC y MTG sobre la estabilización de las formulaciones de Bup/OA/BA.

Tabla 8. Efecto de matriz de antioxidante sobre la mejora de la pureza neta (NPI)

(a)

NPI	VC (% en peso)		
MTG (% en peso)	0	0,02	0,05
0	0	1,76	1,75
0,5	-1,06	1,3	1,4
1	-0,57	1,3	1,22

(b)

MTG (% en peso)	NPI (VC)+ NPI(MTG) A	NPI (VC+MTG) B	Aumento de estabilidad por antioxidante de combinación B-A
0,5	0,7	1,3	0,6
1	1,19	1,3	0,11

El nivel de VC es un 0,02 %. Mayor NPI sugiere mejora más fuerte de la pureza. La composición de la formulación estudiada en general es de un 30 % en peso de buprenorfina, un 15 % en peso de OA y un 54~55 % en peso de BA.

Tabla 9. Efecto de matriz de antioxidante sobre la generación neta de benzaldehído (NBZ)

(a)

NBZ	VC (% en peso)		
MTG (% en peso)	0	0,02	0,05
0	0	-0,87	-0,87
0,5	1,2	-0,42	-0,52
1	0,95	-0,41	-0,34

(b)

MTG (% en peso)	NBZ (VC)+ NBZ (MTG) A	NBZ (VC+MTG) B	Aumento de estabilidad por antioxidante de combinación A-B
0,5	0,33	-0,42	0,75
1	0,08	-0,41	0,49

El nivel de VC es un 0,02 %. Menor NBZ sugiere supresión más fuerte sobre la generación de BZ. La composición de la formulación estudiada en general es de un 30 % en peso de buprenorfina, un 15 % en peso de OA y un 54~55 % en peso de BA.

Ejemplo 7. Formulación de buprenorfina que puede someterse a autoclave

El procedimiento de preparación de la formulación incluye principalmente la preparación de vehículo, mezcla de la formulación y esterilización. En primer lugar, se prepararon los vehículos mezclando los ingredientes líquidos tales como solución acuosa al 20 % (p/p) de VC, ácido graso líquido, disolvente y antioxidantes para producir 10 gramos de vehículo en viales de 20 ml. El vehículo en mezcla transparente entonces se purgó con nitrógeno durante 5 minutos (la punta de aguja se saca en vehículo). La base de buprenorfina y los vehículos complementarios para la composición se añadieron y pesaron en el vial de vidrio para preparar ~3 gramos de formulación. Todos los viales con ingredientes de suministro se restringieron con tapa de aluminio y se llenaron con nitrógeno durante 1 min para garantizar que el espacio superior estuviera con protección de nitrógeno. Entonces, el sólido de buprenorfina y el vehículo se mezclaron y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 a 4 horas para producir la solución de buprenorfina transparente. La composición de las formulaciones se muestra en la tabla 10.

La formulación recuperada, por tanto, se llenó en una jeringa prellanable de vidrio larga de 1 ml (jeringa de aguja fina BD hypak), acoplada con agujas 29G, desde la parte frontal y sellada con un émbolo de caucho butílico recubierto con fluoropolímero (West 2340 4432/50 B2-40 Westar® RU). La cantidad de llenado es de aproximadamente 300 mg de formulación F10-1. Las jeringas de aguja fina llenas de formulación con aguja con tapa protectora, por tanto, se sometieron a autoclave a 121 °C durante 30 minutos. No se observó filtración de formulación o dislocación del émbolo después de la autoclave. Estas formulaciones compactadas posteriormente se almacenaron horizontalmente en diversas condiciones de almacenamiento. Durante el estudio de estabilidad, el pH de la formulación se mide después de dilución de factor 10 con agua desionizada a temperatura ambiente; la pureza se calculó usando el porcentaje de área de pico de buprenorfina dividida por las áreas de pico totales excluyendo los picos generados por el vehículo; el color se clasifica por inspección visual. En general, todos los parámetros de estabilidad son similar a las condiciones iniciales (tabla 11).

Tabla 10. Composición de buprenorfina con esterilización en autoclave

Formulación	Composición (% en peso)
F10-1	BUP/OA/BAA/C/MTG/H ₂ O (25/9/65,6/0,02/0,3/0,08)

Tabla 11. Parámetros de estabilidad de formulación de buprenorfina sometida a autoclave

Formulación F10-1	Inicial*	40 °C - 1 m	60 °C - 1 m	25 °C - 3 m	40 °C - 3 m
pH	6,47	6,43	6,56	6,56	6,60
Pureza	99,88	99,85	99,79	99,86	99,84
Color	Incolora	Incolora	Amarilla pálida	Incolora	Amarilla pálida clara

*: Las condiciones iniciales se evaluaron a temperatura ambiente, 1 h después de autoclave. El pH de la formulación se midió después de dilución de factor 10 con agua desionizada a temperatura ambiente. La pureza se calculó usando el porcentaje del área de pico de buprenorfina dividida por las áreas de pico totales excluyendo los picos dados por los vehículos.

Ejemplo 8. Formulación de buprenorfina que muestra bioabsorción potenciada

Se prepararon dos formulaciones de buprenorfina que comprenden ácido graso y disolvente orgánico, (FP-006 y 007) y un control de buprenorfina-NMP, FP-008, para estudios farmacocinéticos (PK) *in vivo*. La composición fue idéntica a las enumeradas en la tabla 1. El procedimiento de preparación de la formulación excepto para FP-0085 incluye principalmente la preparación de vehículo, mezcla de la formulación y esterilización. En primer lugar, se prepararon los vehículos mezclando los ingredientes líquidos tales como solución acuosa al 20 % (p/p) de VC, ácido graso (OA) y disolvente para producir 10 gramos de vehículo en viales de 20 ml. El vehículo en mezcla transparente entonces se purgó con nitrógeno durante 5 minutos (la punta de aguja se saca en vehículo). La base de buprenorfina y los vehículos complementarios para la composición se añadieron y pesaron en el vial de vidrio para preparar ~3 gramos de formulación. Todos los viales que contenían formulaciones se restringieron con tapa de aluminio y se llenaron con nitrógeno durante 1 min para garantizar que el espacio superior estuviera con protección de nitrógeno. Entonces, el sólido y el vehículo se mezclaron a temperatura ambiente durante una noche para producir la solución transparente. FP-008 se preparó mezclando directamente base de Bup y disolvente NMP. En 2 horas de agitación, se obtuvo una solución transparente. Todos los artículos ensayados se esterilizaron usando filtración de 0,22 µm, seguido de llenado en viales restringidos con aluminio con protección de nitrógeno.

Los estudios PK de las formulaciones de ensayo se realizaron en ratas Sprague-Dawley macho, con un peso corporal de ~300 gramos. Para cada formulación de ensayo, a cinco ratas se les administró por vía significativa al nivel de 75 mg/kg a través del sitio torácico posterior. Se recogieron muestras de sangre por extracción de sangre de las venas laterales con EDTA de sodio como anticoagulante. Las muestras de sangre recogidas se centrifugaron durante 15 min a 1000 x g en 60 minutos después de la recogida de sangre. Las muestras plasmáticas se almacenaron en un congelador a temperatura por debajo de -60 °C. El nivel plasmático de buprenorfina en las muestras se midió usando LC-MS/MS. Este procedimiento de estudio *in vivo* también se usó en otros ejemplos de estudios en animales.

Los perfiles PK se representan en la figura 2. Los parámetros PK pertinentes para liberación mantenida, incluyendo el área bajo la curva (n-ABC) (normalizada por el nivel de dosis), la relación de valor máximo a valor mínimo

(P/T) y un factor combinatorio, el producto de los dos parámetros anteriores, se extraen en consecuencia y se resumen en la tabla 12. Particularmente, el factor combinatorio considera tanto la biodisponibilidad como la liberación controlada, que sirve como indicador bifuncional que evalúa la potencia de la liberación mantenida. Los resultados PK sugieren que ambas formulaciones de Bup/OA/BA, FP-006 y FP-007, podían conseguir al menos un mes de liberación mantenida. Además, FP-007 muestra el factor de combinatorio de liberación mantenida (n-ABC/(P/T)) más alto. Al comparar con la formulación sin ácidos grasos (FP-008), las formulaciones de Bup/OA/BA demostraron una exposición de 75 % a un 120 % mayor *in vivo*.

Tabla 12. Parámetros PK de la formulación de buprenorfina en rata

Formulación	n-ABC, 28 días (día x ng/ml)/(mg/kg)	Valor máximo/mínimo, 28 días (P/T)	n-ABC/(P/T), 28 días (día x ng/ml)/(mg/kg)
FP-006	9,8	11,5	0,9
FP-007	12,4	8,3	1,5
FP-008	5,6	4,7	1,2

n-ANC significa el área bajo la curva normalizada a la dosis (N = 5). $P/T = C_{m\acute{a}x}/C_{28d}$

En otro ejemplo, se preparó una formulación de Bup/OA/BA y una formulación de Bup PLGA para estudios farmacocinéticos (PK) *in vivo*. Las composiciones se enumeraron en la tabla 13. La preparación del procedimiento de FP-009 es similar al procedimiento, como se describe en el procedimiento para FP-006, en resumen, incluyendo preparación de solución antioxidante, preparación de vehículo, combinación de la formulación y filtración estéril. El procedimiento de preparación de FP-010 incluyó disolver PLGA (Evonik, RG502H, PM = 7~17 kDa) en NMP, seguido de disolver base de buprenorfina sólida en vehículos poliméricos preparados previamente. Se realizó FP-010 viscoso transparente en consecuencia con filtración estéril y se llenó en vial restringido con protección de nitrógeno.

Tabla 13. Composición de formulaciones de Bup para estudios PK *in vivo*

Formulación	Composición (%)
FP-009	BUP/OA/BA/VC/MTG/H ₂ O (24/7/68,8/0,02/0,1/0,08)
FP-010	Bup/PLGA/NMP (18/32,8/49,2)

Estos perfiles PK *in vivo* se realizaron con modificación sutil. Los parámetros idénticos incluyen la vía de administración (SC), el nivel de dosis (75 mg/kg) y los animales tratados (ratas macho SD). En este estudio, se dosificaron seis réplicas con ambas formulaciones. Los perfiles PK (figura 3) demostraron claramente bioabsorción potenciada *in vivo* demostrada por FP-009, una formulación de Bup/OA/BA, en comparación con FP-010, una formulación de buprenorfina polimérica típica. Los parámetros PK cuantitativos sugieren además, con $C_{m\acute{a}x}$ comparable, que la ABC de FP-009 era más del doble de la ABC lograda por FP-010. Además, la relación de valor máximo a valor mínimo (PTR) de FP-009 fue un 40 % menor que el PTR de FP-010, lo que sugiere una fluctuación más estrecha demostrada por la formulación de Bup/OA/BA, sin ayuda de material de liberación controlada polimérico (tabla 14). Esto permite producir una formulación más simple con un proceso de fabricación más simple y rentable.

Tabla 14. Parámetros PK de formulaciones de Bup/OA/BA y Bup/PLGA/NMP

Parámetros	FP-009	FP-010
n-C _{máx} (ng/ml)/(mg/kg)	0,84	0,73
Valor máximo/mínimo, 28 días (P/T)	4,12	7,36
n-ABC, (día x ng/ml)/(mg/kg)	10,32	4,83

n: normalizado a la dosis. $P/T = C_{m\acute{a}x}/C_{28d}$

Ejemplo 9. Propiedades PK controlables de formulación de buprenorfina

El procedimiento de preparación de la formulación incluye principalmente la preparación de vehículo, mezcla de la formulación y esterilización, como se describe en el ejemplo 8. En resumen, se prepararon los vehículos mezclando los ingredientes líquidos tales como solución acuosa al 20 % (p/p) de VC, ácido graso líquido, disolvente y otros antioxidantes para producir 10 gramos de vehículo en viales de 20 ml. El vehículo en mezcla transparente entonces se purgó con nitrógeno durante 5 minutos (la punta de aguja se saca en vehículo). La base de buprenorfina y los vehículos pesaron y añadieron al vial de vidrio, se restringió con tapa de aluminio y se llenó con nitrógeno durante 1 min para garantizar que el espacio superior estuviera con protección de nitrógeno. Entonces, la base de buprenorfina y los vehículos se mezclaron y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche para obtener una solución transparente. Todos los artículos de ensayo se esterilizaron usando filtración de 0,22 µm, seguido de llenado en viales restringidos con aluminio con protección de nitrógeno. La composición de las formulaciones se muestra en la tabla 15.

Tabla 15. Composición de formulaciones de buprenorfina en estudios PK

Formulación	Bup (%)	OA (%)	BA (%)	VC (%)
F-SC-1	30	18	52	0,02
F-SC-2	25	5	70	0,02
F-SC-5	30	15	55	0,02

Se obtuvieron perfiles PK de 28 días en ratas dosificadas con formulaciones de buprenorfina con vehículo de OA/BA, con contenido de OA que varía de un 5 a un 18 %. El método experimental que incluye administración, nivel de dosis y evaluación de muestras de sangre es idéntico al procedimiento descrito en el ejemplo 8. En resumen, se administraron por vía subcutánea 75 mg/kg de nivel de dosis (F-SC-1 y 2) en ratas (N = 5). Se analizó el nivel plasmático de buprenorfina usando LC/MS/MS. Los perfiles PK se ilustraron en la figura 4. Todas las formulaciones muestran buenos perfiles PK de liberación mantenida durante un periodo de al menos un mes.

Tabla 15. Parámetros PK de formulación de Bup/OA/BA

Parámetros	F-SC-1	F-SC-2
n-Cmáx (ng/ml)/(mg/kg)	0,89	0,58
Valor máximo/mínimo, 28 días (P/T)	5,08	7,35
n-ABC, (día x ng/ml)/(mg/kg)	11,69	7,25

n: normalizado a la dosis. $P/T = C_{máx}/C_{28d}$

En el estudio de proporcionalidad de la dosis, F-SC-5 se dosificó por vía subcutánea a niveles de 25, 75 y 150 mg/kg, respectivamente. Se evaluó el nivel plasmático de buprenorfina usando LC MS/MS. El gráfico del área bajo la curva (N = 5) en 28 días después de la dosis ($ABC_{0-28 \text{ días}}$) frente a los niveles de dosis (25, 75 a 150 mg de Bup/kg de rata) se muestra en la figura 6. El $ABC_{0-28 \text{ días}}$ está muy positivamente asociado con niveles de dosis con muy buena proporcionalidad de dosis.

Ejemplo 10. Efecto de la luz sobre la formación de benzaldehído

En este ejemplo, se incluyen varios estabilizantes o combinaciones de MTG, EDTA y VC, tanto en la solución de BA solamente como en la de combinación de BA/OA. En general, la cantidad correspondiente de antioxidante (% p/p) se añadió en la solución de BA (1,8 g) o la solución de BA/OA (1,8 g/0,49 g). La mezcla además se mezcló bien mediante vórtice y se incubó en condiciones predefinidas. El % de BZ se determinó por UPLC, calculado mediante el porcentaje del área de pico de BZ sobre el área de pico de BA.

Como se muestra en la tabla 16, después de exposición con luz UV durante aproximadamente una hora, el % de BZ aumenta significativamente en ambas soluciones de BA solamente y de combinación de BA/OA, especialmente con la presencia de MTG. MTG es un antioxidante común para evitar las reacciones de oxidación entre el compuesto y los radicales libres. Es bastante sorprendente que MTG no evitara la oxidación de BA en BZ. Sin embargo, cuando MTG se combinó con VC, la formación de BZ después de exposición con luz UV (F3-6, 8 y 11) se disminuyó significativamente.

Tabla 16. Efecto de luz UV sobre la formación de BZ

Vehículo	MTG %	VC %	EDTA %	BA solamente % de BZ		BA/OA ¹ % de BZ ²	
				D0	Después de UV	D0	Después de UV
F3-1	0	0	0	0,25 %	0,81 %	0,25 %	0,63 %
F3-2	0,1	0	0	0,31 %	3,85 %	0,31 %	5,52 %
F3-3	0,5	0	0	0,37 %	8,12 %	0,37 %	7,40 %
F3-6	0,5	0,02	0	0,32 %	3,46 %	0,32 %	1,23 %
F3-8	0,5	0,04	0	0,35 %	2,43 %	0,35 %	1,19 %
F3-11	0,5	0,04	0,01	0,33 %	2,33 %	0,33 %	1,01 %

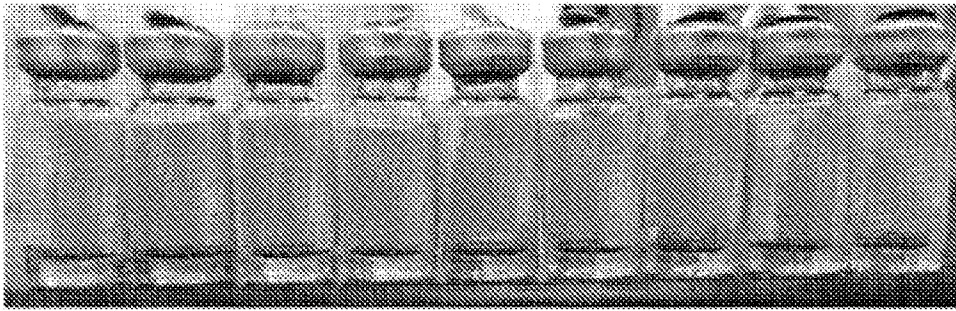
¹OA = 15 %; ²BZ calculado a partir del área de pico de BZ dividida por el área de pico de BA

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica inyectable que comprende 1) al menos un 1 % en peso de buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 2) alcohol bencílico (BA), preferiblemente en la cantidad de un 10 a un 90 % en peso, más preferiblemente en la cantidad de un 30 a un 80 % en peso; 3) un ácido oleico; y 4) una combinación de un 0,1 % a un 2,0 % de monoioglicerol (MTG) en peso y de un 0,01 % a un 0,05 % de ácido ascórbico (VC) en peso.
- 10 2. La composición farmacéutica inyectable de la reivindicación 1, en donde la buprenorfina está en forma de la base libre.
- 15 3. La composición farmacéutica inyectable de la reivindicación 1, en donde la buprenorfina está presente en una cantidad de un 1 % en peso a un 40 % en peso, de un 5 % en peso a un 35 % en peso o de un 10 % en peso a un 30 % en peso.
- 20 4. La composición farmacéutica inyectable de cualquier reivindicación precedente, en donde el ácido oleico está presente en una cantidad de un 0,1 % en peso a un 40 % en peso o de un 1 % en peso a un 30 % en peso o de un 3 % en peso a un 10 % en peso.
- 25 5. La composición farmacéutica inyectable de cualquier reivindicación precedente, en donde la combinación de monoioglicerol (MTG) y ácido ascórbico (VC) tiene una relación de MTGA/C de 1 a 100; preferiblemente en donde el monoioglicerol (MTG) y el ácido ascórbico (VC) en la combinación son de un 0,1 % a un 2,0 % y de un 0,01 % a un 0,05 %, respectivamente y opcionalmente en donde el color permanecerá de incoloro a amarillo pálido después de almacenamiento a 60 °C durante 3 meses.
- 30 6. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación precedente, en donde la buprenorfina está presente en una cantidad de aproximadamente 10 mg a 900 mg o de 50 mg a 300 mg.
- 35 7. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación precedente, en donde el intervalo de viscosidad está por debajo de 1000 cps o por debajo de 250 cps o por debajo de 100 cps.
- 40 8. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación precedente, en donde la composición está dispuesta para administrar una cantidad eficaz terapéutica de buprenorfina durante un periodo de al menos 7 días, mucho más preferiblemente 30 días o en donde la composición administra una cantidad eficaz terapéutica de buprenorfina durante un periodo de al menos 28 días o en donde la composición administra una cantidad eficaz terapéutica de buprenorfina durante un periodo de hasta 90 días.
- 45 9. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación precedente, para administración por vía subcutánea a ratas macho Sprague Dawley, en donde la biodisponibilidad de buprenorfina expresada en área bajo la curva (ABC_{0-28}) desde el momento 0 hasta 28 días es al menos un 25 %, 50 % o 75 % mayor que la obtenida por administración subcutánea de buprenorfina disuelta en N-metilpirrolidona o buprenorfina disuelta en solución de poli(láctido-co-glicólido)/N-metilpirrolidona; o en donde la relación de la concentración plasmática máxima de buprenorfina a la concentración plasmática mínima de buprenorfina (P/T) determinada a partir de los perfiles de concentración de buprenorfina en plasma frente al tiempo en ratas macho después de una sola administración subcutánea de los artículos de ensayo es de aproximadamente 10 o menos o aproximadamente 5 o menos.
- 50 10. Un método de formación de una composición farmacéutica para su uso como un depósito de liberación controlada, que comprende mezclar, en cualquier orden: alcohol bencílico (BA); ácido oleico; de un 0,1 % a un 2,0 % de monoioglicerol (MTG) en peso; de un 0,01 % a un 0,05 % de ácido ascórbico (VC) en peso; y buprenorfina, o su sal de la misma; en donde la mezcla se realiza durante un periodo suficiente de tiempo eficaz para formar la composición farmacéutica para su uso como depósito de liberación controlada; opcionalmente en donde el alcohol bencílico (BA); el ácido oleico; de un 0,1 % a un 2,0 % de monoioglicerol (MTG) en peso; y de un 0,01 % a un 0,05 % de ácido ascórbico (VC) en peso se mezclan conjuntamente para formar una solución de mezcla y después se mezcla con la buprenorfina, o su sal de la misma para formar la composición farmacéutica para su uso como depósito de liberación controlada.
- 55 11. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de un paciente que tiene una afección médica, en donde el tratamiento comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de la composición.
- 60 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde la afección médica comprende uno o ambos de alivio del dolor y dependencia de opioides y/o en donde la dosificación terapéuticamente eficaz de la buprenorfina, o su sal de la misma es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 miligramos (mg) al día, opcionalmente en donde la dosificación consigue un nivel terapéuticamente eficaz de la buprenorfina, o su sal de la misma en aproximadamente un día después de la administración de la composición farmacéutica; y en donde la dosificación
- 65

5 terapéuticamente activa de la buprenorfina, o su sal de la misma se administra sobre una duración seleccionada del grupo que consiste en durante al menos aproximadamente 7 días después de la administración de la composición, durante al menos aproximadamente 30 días después de la administración del implante, durante al menos aproximadamente 45 días después de la administración del implante y durante al menos aproximadamente 60 días después de la administración de la composición de depósito.

10 13. Un kit que comprende una sola jeringa que comprende una composición que comprende buprenorfina, o su sal de la misma; alcohol bencílico (BA); ácido oleico; y una combinación de un 0,1 % a un 2,0 % de monotioglicerol (MTG) en peso y de un 0,01 % a un 0,05 % de ácido ascórbico (VC) en peso.



F1-1 F1-2 F1-3 F1-4 F1-5 F1-6 F1-7 F1-8 F1-9

Figura 1. Efecto estabilizante del color de antioxidante en formulación de buprenorfina a 60 °C durante 14 días

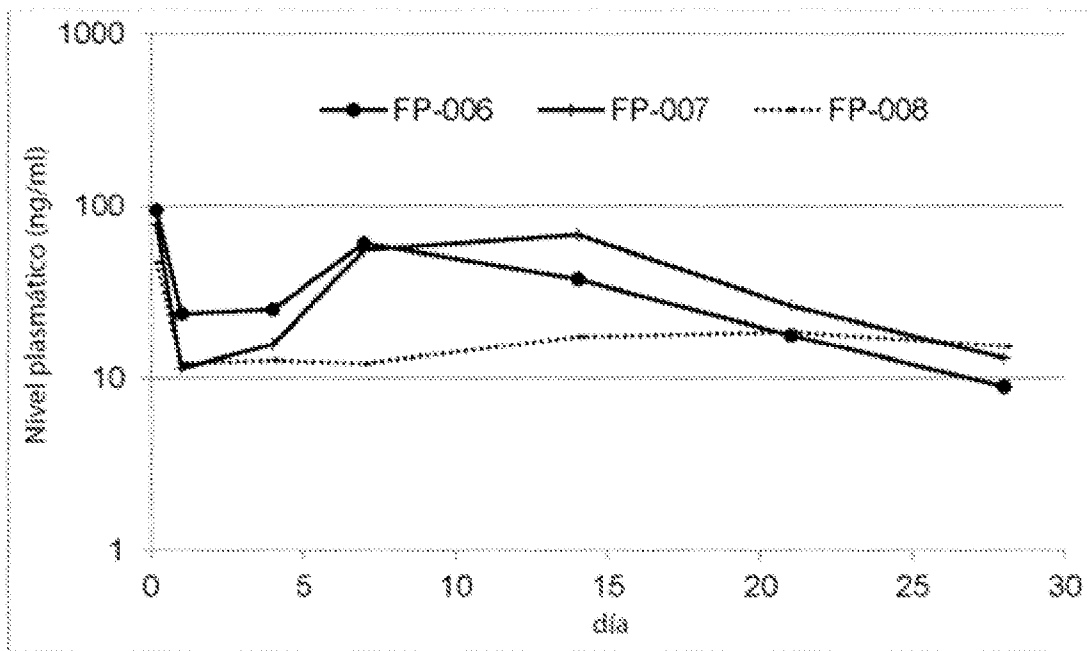


Figura 2. Perfiles PK de formulaciones de buprenorfina, FP-006 a FP-008, administradas por vía subcutánea con nivel de dosis de 75 mg/kg (N = 5).

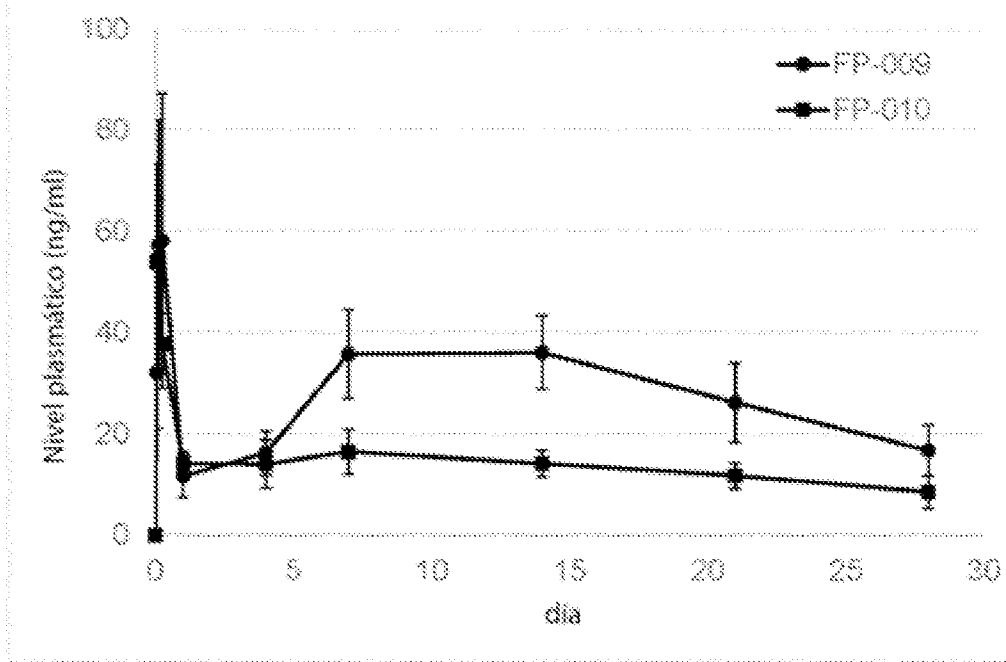


Figura 3. Perfil PK de formulación de Bup/OA/BA frente a formulación de Bup/PLGA/NMP administrada por vía subcutánea al nivel de dosis de 75 mg/kg (n = 6). Las desviaciones típicas se marcan como barras de error.

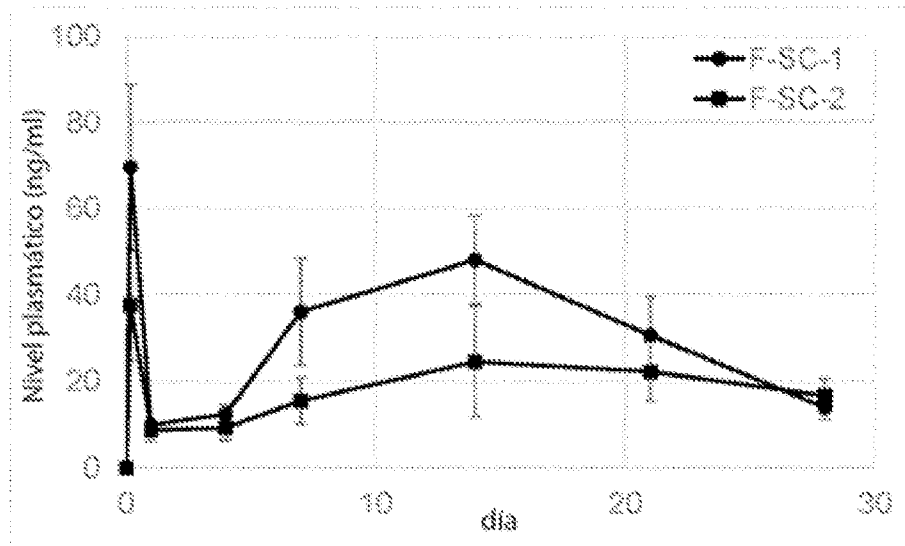


Figura 4. Perfiles PK de F-SC-1 (5 % de OA) y F-SC-2 (18 % de OA), administrados por vía subcutánea con nivel de dosis de 75 mg/kg (N = 5). Las desviaciones típicas se marcan como barras de error.

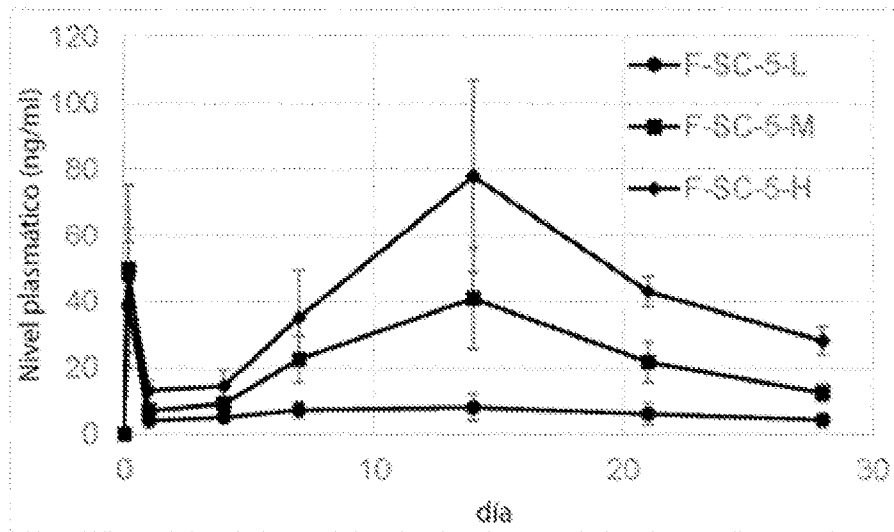


Figura 5. Perfiles PK de F-SC-5-L, F-SC-5-M y F-SC-5-H, administrados por vía subcutánea con nivel de dosis bajo (L), medio (M) y alto (H) (25, 75, 150 mg/kg, N = 5), respectivamente. Las desviaciones típicas se marcan como barras de error.

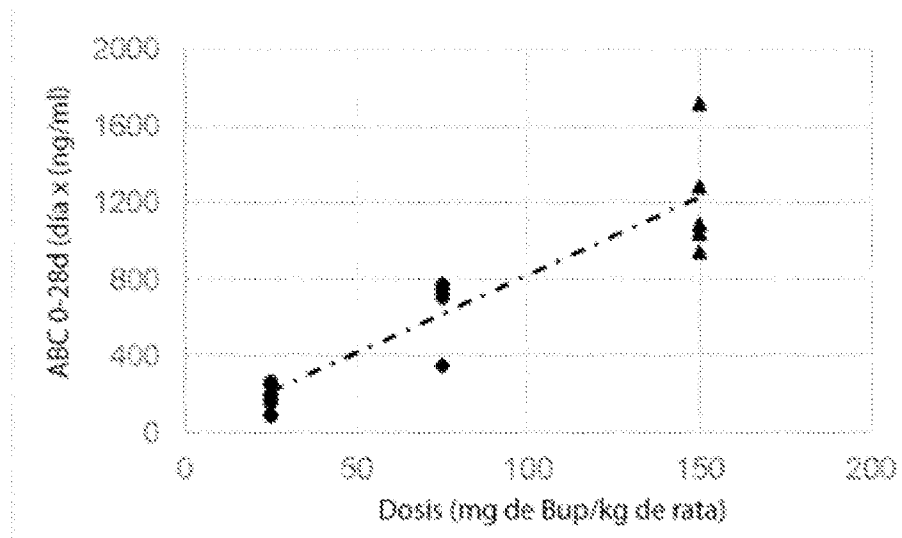


Figura 6. Área bajo la curva con respecto a los niveles de dosis administrados por vía subcutánea con F-SC-5.

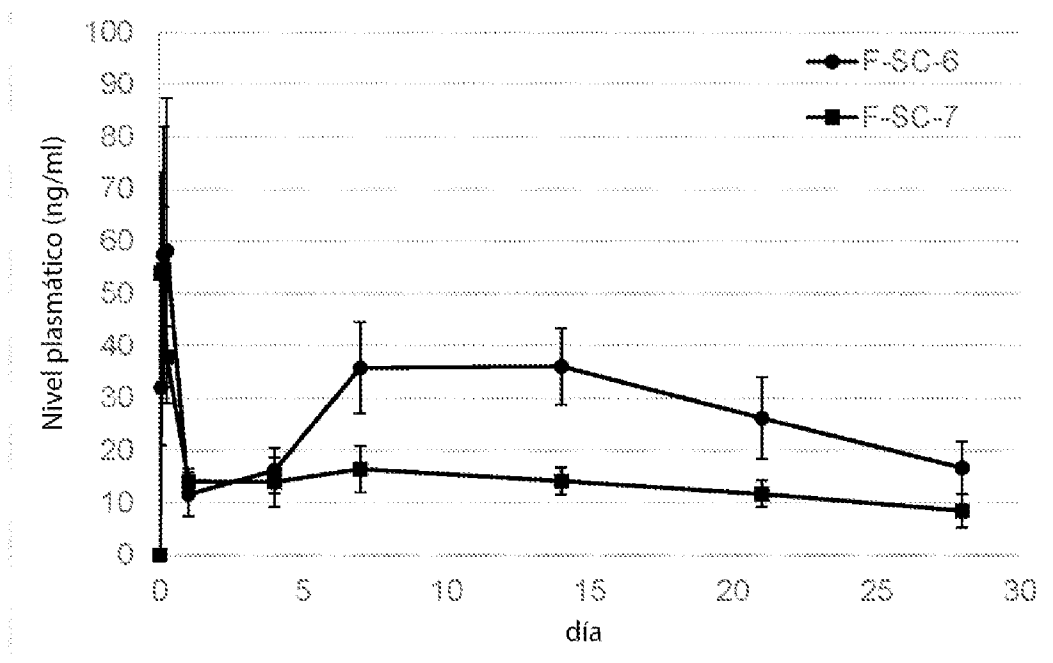


Figura 7. Perfil PK de formulación de Bup/BA/OA frente a formulación de Bup/PLGA/NMP. El nivel de dosis fue 75 mg/kg y N = 6. Las desviaciones típicas se marcan como barras de error.