

(11) Número de Publicação: **PT 1646328 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 9/70 (2006.01) **A61P 25/36** (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2004.07.26	(73) Titular(es): EURO-CELTIQUE S.A. 122 BOULEVARD DE LA PÉTRUSSE 2330 LUXEMBOURG LU
(30) Prioridade(s): 2003.07.25 US 490407 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2006.04.19	
(45) Data e BPI da concessão: 2007.10.10 107/2007	(72) Inventor(es): BRUCE E. REIDENBERG US DANIEL A. SPYKER US
	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA R DAS FLORES 74 4 AND 1249-235 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **TRATAMENTO DA ABSTINÊNCIA DE DEPENDÊNCIA.**

(57) Resumo:
TRATAMENTO DA ABSTINÊNCIA DE DEPENDÊNCIA

RESUMO**"Tratamento da abstinência de dependência"**

São descritos regimes de dosagem de buprenorfina para tratar a síndrome de abstinência ou remoção numa paciente dependente de drogas ou tolerante a opióides, que está grávida. O método inclui tratar a síndrome de abstinência ou remoção da paciente pela administração transdérmica de uma quantidade de buprenorfina eficaz para reduzir os sintomas de abstinência. Por exemplo, uma primeira forma de dosagem transdérmica que contém buprenorfina pode ser administrada por um primeiro período de dosagem que não é maior que cerca de 5 dias; uma segunda forma de dosagem transdérmica que contém buprenorfina pode ser administrada por um segundo período de dosagem que não é maior que cerca de 5 dias, em que a dita segunda forma de dosagem compreende a mesma dosagem de buprenorfina, ou uma dosagem de buprenorfina maior do que a dita primeira dosagem; e uma terceira forma de dosagem transdérmica que contém buprenorfina para um terceiro período de dosagem de pelo menos 2 dias, em que a terceira forma de dosagem compreende a mesma dosagem ou uma dosagem maior de buprenorfina do que a segunda forma de dosagem.

DESCRIÇÃO

"Tratamento da abstinência de dependência"

Este pedido de patente reivindica prioridade do pedido de patente nº de série US 60/490407, apresentado a 25 de Julho de 2003.

Campo da invenção

A presente invenção refere-se ao tratamento de sintomas da síndrome de abstinência. Em particular, a invenção refere-se ao tratamento da síndrome de abstinência em mulheres grávidas dependentes de opióides.

Antecedentes da invenção

A supressão de opióides, ou síndrome de abstinência, é o conjunto dos sintomas de pupilas dilatadas, coriza (catarro nasal), irritabilidade, náusea e/ou vômito e/ou diarreia, e piloereção (pele-de-galinha) no estabelecimento do decréscimo ou ausência de dosagem de opióides ou durante a introdução de um antagonista opióide (como por exemplo, naloxona ou naltrexona). Esta síndrome está frequentemente associada ao vício em opióides, porque muitos viciados não conseguem manter o seu fornecimento de opióides e não diminuem a escala da sua dosagem antes de abandonar a droga. Contudo, a presença de uma síndrome de abstinência não é o componente mais essencial do vício, pois o vício é "um padrão comportamental caracterizado por uso compulsivo de uma droga e envolvimento irresistível com sua procura e uso", apesar dos efeitos nocivos conhecidos (Goodman & Gillman's, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", (J.G. Harman (editor), McGraw-Hill Professional Publishing, 2001, pp. 586)). Uma parte do tratamento potencial do vício é o controlo da síndrome da abstinência de opióides. Os viciados em opióides podem ser muito tolerantes a opióides, e portanto sofrem síndrome de abstinência grave e/ou prolongada quando tentam interromper o seu comportamento autodestrutivo. Muitas medicações têm sido utilizadas para diminuir ou prevenir a síndrome de abstinência de opióides, começando com metadona na década de 70. Além disso, algumas medicações

foram estudadas para diminuir a “fome” de opióides dos viciados. Estas medicações são consideradas tratamento para dependência de opióides.

Actualmente, existem muitas medicações a ser testadas para tratar a dependência de opióides, como por exemplo: Abbott 69024, amantidina, bupropiona, bromocriptina, buspirona, carbamazepina (Tegretol), fluoxetina (Prozac), flupentixol, gepirona, LAAM, mazindol, naltrexona e Schering 23390 (ver referência: *Scientific American*, Março 1991, pp. 94-103). Poucos desses fármacos mostraram ser eficazes. Novos fármacos são visados para substituir a metadona para dependência de opióides, tais como buprenorfina; no entanto, apenas informações limitadas de estudos clínicos estão disponíveis (Fudula et al., *NIDA Research Monograph*, 1991, 105:587-588 (1991)).

O abuso contínuo de opióides durante a gravidez tem particular importância, pois isto pode levar a complicações na mãe e no seu bebé. É uma prática recomendada manter a dependência de opióides em mulheres grávidas com opióides sintéticos. De acordo com orientações internacionais, a metadona é a substância recomendada. No entanto, uma síndrome de abstinência neonatal (NAS) é observada em 60 a 80% de neonatos, com uma maior duração porém menos grave, em comparação com NAS após consumo de heroína durante a gravidez (Eder et al., *Psychiatr. Prax.* 2001, 28:267-69). A síndrome de abstinência neonatal pode ser caracterizada por um ou mais dos seguintes sintomas: tremor, irritabilidade, hipertonia, vômito, espirros, febre, amamentação deficiente e convulsões.

Estudos recentes investigaram a segurança e a eficácia de outros opióides sintéticos, incluindo a buprenorfina sublingual, para o tratamento de pacientes grávidas. A terapia de manutenção com buprenorfina demonstrou segurança e eficácia durante a gravidez, onde a mãe estava livre do abuso contínuo de heroína, como verificado através de toxicologia urinária supervisionada (Eder et al., *Psychiatr. Prax.* 2001, 28:267-69).

A buprenorfina é um agonista parcial potente do receptor μ -opioide, que demonstrou ser eficaz para o controlo da dor

numa ampla gama de pacientes, quando distribuída por inúmeras vias de administração diferentes, incluindo intravenosa, epidural, intratecal ou sublingual, em pacientes jovens e também idosos (Inagaki *et al.*, *Anesth. Analg.* 1996, 83:530-536; Brema *et al.*, *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1996, 16:109-116; Capogna *et al.*, *Anaesthesia* 1998, 43:128-130; Adrianensen *et al.*, *Acta Anaesthesiol. Belg.* 1985, 36:33-40; Tauzin-Fin *et al.*, *Eur. J. Anaesthesiol.* 1998, 15:147-152; Nasar *et al.*, *Corr. Med. Res. Opin.* 1986, 10:251-255). Existem várias tipos de formulações transdérmicas de buprenorfina relatadas na literatura. Ver, por exemplo, patente US nº 5240711, de Hille *et al.*; patente US nº 5225199, de Hidaka *et al.*; patente US nº 5069909, de Sharma *et al.*; patente US nº 4806341, de Chien *et al.*; patente US nº 5026556, de Drust *et al.*; patente US nº 5613958, de Kochinke *et al.*; e patente US nº 5968547, de Reder *et al.*. Os sistemas de distribuição transdérmica de buprenorfina, fabricados por Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co., são comercializados actualmente na União Europeia sob a denominação de marca registada TRANSTEC®. Estes emplastros contêm 20, 30 e 40 mg de buprenorfina, com uma distribuição aproximada ou taxa de "fluxo" de 35, 52,5 e 70 µg/h, respectivamente. Os sistemas de distribuição transdérmica de fentanil, outro antagonista opióide, estão disponíveis comercialmente, por exemplo, sob a denominação Duragesic.

A buprenorfina demonstrou, em humanos, ser um analgésico antagonista opióide potente, que não apresenta os efeitos psicotomiméticos encontrados algumas vezes com outros analgésicos antagonistas. Em testes em animais e humanos, a buprenorfina demonstrou ter propriedades agonistas (semelhante à morfina) e antagonistas (morfina). No entanto, a partir de estudos de dependência directa em animais e humanos, concluiu-se que a buprenorfina não produz dependência física significativa e o potencial para produzir dependência psicológica é baixo, como indicado por estudos de autoadministração em animais e pela medição de efeitos euforigénicos em humanos pós-viciados. Em humanos, as características agonistas e antagonistas narcóticas da buprenorfina foram demonstradas em viciados em opióides. Assim sendo, a buprenorfina oral na faixa de doses de 6 a 16 mg demonstrou precipitar a abstinência em viciados em

opióides altamente dependentes que se apresentam para desintoxicação. Por outro lado, num estudo que envolveu indivíduos estabilizados com uma dose diária relativamente baixa de metadona oral, a metadona pôde ser substituída por buprenorfina sublingual com apenas um baixo nível de desconforto. Nesta situação, a buprenorfina estava a comportar-se como um agonista opióide de baixa actividade intrínseca.

Um estudo recente avaliou o resultado de mães dependentes de drogas e a influência de buprenorfina sobre a morbidade neonatal (Jernite et al., *Arch. Pediatr.* 6(11):1179-85 (1999)). Este estudo demonstrou que o uso de buprenorfina durante a gravidez pode reduzir as complicações da dependência no feto/lactante, tais como prematuridade, retardamento do crescimento, sofrimento fetal e morte fetal.

As consequências do abuso activo de opióides para o feto na viciada grávida incluem: oxigenação diminuída, resultando em dano a múltiplos órgãos devido à depressão respiratória na mãe; desnutrição *in utero* devido à desnutrição materna proveniente da inanição ou confusão induzida por opióides; desenvolvimento neural anormal devido à exposição a opióides durante o desenvolvimento, resultando na regulação descendente de receptores de opióides e desenvolvimento anormal alternado das vias neurais; exposição a outras toxinas fetais, dado que a maioria dos opióides obtidos ilegalmente está contaminada; exposição a outras toxinas fetais devido ao julgamento imperfeito da mãe intoxicada com opióides; e exposição a traumatismo (intencional e acidental) devido ao julgamento imperfeito da mãe intoxicada com opióides.

As informações sobre os efeitos directos e indirectos da buprenorfina sobre o feto são essenciais para determinar o seu potencial para tratamento da viciada em opióides grávida. Além disso, os níveis terapêuticos da buprenorfina na circulação materna podem não ter efeitos indirectos (via placenta) sobre o feto (Nanovskaya et al., *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* 300:2633 (2002)). Este estudo observou que a baixa transferência placentária da buprenorfina para o circuito fetal pode explicar a supressão neonatal

moderada/ausente no número limitado de relatórios sobre mães tratadas com a droga durante a gravidez. Além disso, o tratamento com buprenorfina parece ser bem aceite por mães grávidas, em comparação com o tratamento com metadona, como demonstrado pela adesão à terapia (Fischer et al., *Addiction* 2000, 95(2):239-244). O tratamento actual com buprenorfina para dependência previne e trata a síndrome da abstinência e pode diminuir a "fome" de opióides. A buprenorfina para dependência de opióides é distribuída por comprimidos sublinguais ou solução sublingual diariamente ou em dias alternados.

Embora a metadona seja o único opióide aprovado actualmente nos Estados Unidos para terapia de manutenção, a buprenorfina tem muitas das características desejadas de um tratamento para dependência de opióides: (a) capacidade para substituir opióides em indivíduos moderadamente dependentes; (b) efeitos muito brandos de abstinência quando a droga é retirada; e (c) segurança muito boa.

Para tratamento de manutenção, contudo, há problemas potenciais de um produto de buprenorfina sublingual para o tratamento de viciados em opióides, tal como a necessidade de dosagens frequentes. Isto limita a mobilidade do viciado durante o tratamento e frequentemente produz uma percepção de que um retorno a uma vida produtiva será difícil devido à programação supervisionada da dosagem.

Assim, a falta de terapias eficazes para o tratamento de dependência de drogas a mulher grávida dependente de drogas sugere fortemente que novas abordagens são necessárias. A presente invenção refere-se à satisfação desta necessidade, e proporciona um método dirigido para a prevenção e/ou tratamento de síndrome da abstinência na mulher grávida dependente de opióides e seus fetos.

Sumário da invenção

A presente invenção fornece um regime específico de buprenorfina, que permite o tratamento da supressão ou da síndrome de abstinência num paciente dependente de drogas ou tolerante a opióides com necessidade de tal tratamento, em

que o paciente é uma mulher grávida.

A invenção fornece um método para tratar a supressão ou síndrome de abstinência num paciente dependente de drogas ou um tolerante a opióides com necessidade de tal tratamento, método este que compreende a administração transdérmica de uma quantidade de buprenorfina eficaz para reduzir os sintomas da supressão no paciente. A mulher pode estar viciada, por exemplo, num opióide como por exemplo a heroína.

A invenção fornece também um método para tratar a supressão ou síndrome de abstinência num paciente, compreendendo administrar ao paciente (1) uma primeira forma de dosagem transdérmica que contém buprenorfina, por um primeiro período de dosagem que não superior a 5 dias; (2) uma segunda forma de dosagem transdérmica que contém buprenorfina por um segundo período de dosagem não superior a 5 dias, em que a segunda forma de dosagem compreende a mesma dosagem ou uma dosagem maior de buprenorfina que a da primeira forma de dosagem; e (3) uma terceira forma de dosagem transdérmica que contém buprenorfina por um terceiro período de dosagem de pelo menos 2 dias, onde a terceira forma de dosagem compreende uma dosagem maior de buprenorfina que a da segunda forma de dosagem.

Em modalidades específicas, a primeira, a segunda e a terceira formas de dosagem transdérmicas contêm, de preferência, aproximadamente as quantidades de buprenorfina enunciadas numa linha da seguinte tabela:

Primeira (mg)	Segunda (mg)	Terceira (mg)
5	5	10
5	10	10
5	10	20
10	10	20
10	20	20

De preferência, o esquema de dosagem resulta num perfil plasmático de buprenorfina no qual a concentração plasmática média de buprenorfina depois da terceira forma de dosagem é de cerca de 800 pg/mL.

Numa concretização preferida, o método da invenção compreende ainda a administração de uma quarta forma de dosagem transdérmica que contém buprenorfina, por um quarto período de dosagem, depois do terceiro período de dosagem. Por exemplo, a quarta forma de dosagem pode compreender, por exemplo, 10, 20, 30 ou 40 mg de buprenorfina, por um período de dosagem de 7 dias.

Em concretizações específicas, as formas de dosagem são diluídas nas quantidades de dosagem assim que os sintomas da supressão se dissipam.

A administração transdérmica pode ser produzida por um sistema transdérmico seleccionado entre um gel tópico, uma loção, uma pomada, um sistema transmucosal, um dispositivo transmucosal, e um sistema de distribuição iontoforético.

Descrição detalhada da invenção

A presente invenção fornece um tratamento eficaz mais rápido e/ou prevenção de síndrome de abstinência num sujeito com essa necessidade. O método é aplicado para tratar uma mulher grávida dependente de opióides, e reduz a síndrome de abstinência nos recém-nascidos da mulher tratada. Assim, a invenção pode ser aplicada para tratar ou prevenir a supressão, por exemplo de heroína, numa mulher grávida. Uma mulher grávida a ser tratada de acordo com a invenção pode ser uma mulher dependente de uma droga prescrita ou não-prescrita antes de ficar grávida, ou uma mulher que se torna dependente durante a gravidez.

O método compreende a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de buprenorfina numa forma ou regime de dosagem específico. A forma e o regime de dosagem envolvem a administração ao indivíduo de uma série de formas de dosagem transdérmica com doses incrementalmente crescentes de buprenorfina. De preferência o aumento da dosagem é rápido, de modo a atingir eficácia num tempo tão curto quanto possível, e ao mesmo tempo minimizando os efeitos adversos de uma dose inicial demasiado alta de buprenorfina.

O regime de dosagem transdérmica da invenção proporciona

um método mais eficaz para administrar buprenorfina para o tratamento de dependência. Caso administrado a uma mulher grávida, o presente método reduz o desenvolvimento de abstinência no feto (e posteriormente no recém-nascido), e ao mesmo tempo, trata a mulher grávida quanto à dependência de drogas. Além disso, o método não requer dosagem supervisionada diariamente. Portanto, o método aumenta o grau de adesão da paciente à terapia e a eficácia do tratamento com a droga. De facto, em certas concretizações, a presente invenção atinge vantajosamente maior eficácia do controlo da supressão na mulher grávida, no feto, e no recém-nascido após o parto.

O regime de dosagem da presente invenção pode ser descrito alternativamente em termos da administração numa série de formas de dosagem transdérmica, compreendendo aumentos incrementais da dosagem de buprenorfina. Isto refere-se à aplicação de formas de dosagem transdérmica a um sujeito viciado, de preferência uma mulher grávida, que pode resultar em atingir mais rapidamente um nível sanguíneo de buprenorfina suficiente para prevenir e/ou tratar a síndrome de abstinência do paciente. O tratamento seria mantido até o tempo em que o paciente fosse julgado pronto para uma titulação descendente. A titulação descendente não seria normalmente iniciada durante a gravidez, pois há o risco de recidiva para a dependência activa, o que apresentaria um perigo para a criança não nascida.

Por exemplo, uma série de formas de dosagem transdérmica pode ser administrada no regime de dosagem, onde a primeira forma de dosagem contém 5 mg de buprenorfina, e em seguida duas formas de dosagem subsequentes de 5 mg e 10 mg. Alternativamente, as formas de dosagem podem incluir 10 mg e 10 mg de buprenorfina, ou 20 mg de buprenorfina. Em concretizações específicas, são usados níveis de dosagem de 30 mg e/ou 40 mg de buprenorfina.

Como aqui utilizado, o termo "BTDS" significa "Sistema de Transdérmico de Buprenorfina", e "BTDS X", onde "X" é um número maior que zero, significa uma forma de dosagem transdérmica que contém X miligramas de buprenorfina. Assim sendo, "BTDS 5" contém 5 mg de buprenorfina. De preferência,

um BTDS contém buprenorfina na forma de uma base ou um sal, mais preferivelmente na forma de uma base.

Uma quantidade “analgesicamente eficaz” de um agente analgésico significa uma quantidade de agente capaz de baixar o nível de dor experimentada por um paciente. O nível de dor experimentado por um paciente pode ser avaliado pelo uso de uma escala analógica visual (VAS) ou uma escala do tipo Likert. Uma VAS é uma linha recta com uma extremidade da linha representando nenhuma dor e a outra extremidade da linha representando a pior dor imaginável. Os pacientes são solicitados a marcar sobre a linha onde consideraram que a dor devia estar em cada ponto no tempo, e a distância entre nenhuma dor e a marca pode ser relacionada com o comprimento da escala inteira. Uma escala do tipo Likert é uma escala de pontuação, usualmente na gama entre 1 e 5, baseada nos graus de concordância ou discordância com as afirmações. Um tipo similar de escala, embora baseada numa escala de 11 pontos (na faixa entre 0 a 10), também pode ser utilizada. Tais escalas de dor podem ser aplicadas para visualizar uma alteração do nível da dor que um paciente experimenta durante o tratamento, como por exemplo, uma redução do nível da dor que um paciente ou uma população de pacientes experimenta antes e depois do início de uma terapia da dor.

Buprenorfina

A presente invenção refere-se a buprenorfina ou um seu sal, éter, éster, ácido, enantiómero, diastereoisómero, racemato, polimorfo ou solvato, farmaceuticamente aceitável. Farmacologicamente, sem estar ligado a qualquer teoria, a buprenorfina é considerada na arte como sendo um agonista parcial em receptores opióides μ no sistema nervoso central (“CNS”) e nos tecidos periféricos. A buprenorfina compartilha muitas das acções, tal como a analgesia, com os agonistas μ opióides completos. Os agonistas parciais incluem genericamente compostos com afinidade por um receptor, porém diferentemente dos agonistas completos, evidenciam apenas um pequeno grau do efeito farmacológico, mesmo se uma alta proporção de receptores estiver ocupada pelo composto. Um “efeito-tecto” para a analgesia (isto é, nenhuma analgesia adicional com dose crescente) está bem

documentado em relação à buprenorfina em muitos modelos animais. Ela é altamente lipofílica e dissocia-se lentamente de receptores opióides. Acredita-se ainda que a buprenorfina se liga com alta afinidade a receptores μ e κ_1 e, com afinidade mais baixa, a receptores δ . A actividade intrínseca de agonistas no receptor κ parece ser limitada e a maioria das evidências sugere que a buprenorfina tem actividade agonista em receptores κ . A falta de agonismo κ é responsável pela liberdade da buprenorfina de efeitos disfóricos e psicotomiméticos observados frequentemente com drogas agonistas/antagonistas. Outros estudos sugerem que os efeitos antagonistas opióides da buprenorfina podem ser mediados por intermédio de uma interacção com receptores opióides δ .

Sabe-se na arte que a buprenorfina se liga lentamente ao receptor μ , e se dissocia lentamente dele. Acredita-se que a alta afinidade da buprenorfina pelo receptor μ e sua lenta ligação e dissociação do receptor sejam possivelmente responsáveis pela duração prolongada da analgesia, e em parte pela potencial dependência física limitada observada com a droga. A ligação de alta afinidade pode ser responsável também pelo facto de a buprenorfina poder bloquear os efeitos do agonista μ de outros opióides administrados.

Similarmente a outros agonistas opióides, a buprenorfina produz analgesia relacionada com a dose. O mecanismo exacto não foi inteiramente explicado, mas a analgesia parece resultar de uma alta afinidade da buprenorfina pelos receptores de opióides μ e possivelmente κ no sistema nervoso central. A droga pode também alterar o limite da dor (limite das terminações nervosas eferentes para estímulos nocivos). Numa base ponderal, a potência analgésica da buprenorfina parentérica parece ser cerca de 25 a cerca de 50 vezes a da morfina parentérica, cerca de 200 vezes a da pentazocina, e cerca de 600 vezes a da meperidina.

Sais e derivados

A utilização de vários sais, derivados de éter,

derivados de éster, derivados de ácidos e derivados que alteram a solubilidade aquosa, farmacologicamente aceitáveis, do composto activo, também está englobado pela presente invenção. A presente invenção inclui ainda a utilização de todos os enantiómeros individuais, diastereoisómeros, racematos, e outros isómeros activos do composto. A invenção inclui também o uso de todos polimorfos e solvatos, tais como os hidratos e os formados com solventes orgânicos, deste composto. Tais isómeros, polimorfos e solvatos podem ser preparados por métodos conhecidos na arte, tal como por síntese regioespecífica e/ou enantiosselectiva e resolução.

Os sais apropriados do composto incluem, mas sem estarem limitados a, sais de adição de ácido, tais como os fabricados com ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzóico, carbónico, cinâmico, mandélico, metanossulfónico, etanossulfónico, hidroxietanossulfónico, benzenossulfónico, ptoluenossulfónico, ciclo-hexanossulfâmico, salicílico, p-aminossalicílico, 2-fenoxibenzóico, e 2-acetoxibenzóico; sais fabricados com sacarina; sais de metais alcalinos, tais como sais de sódio e potássio; sais de metais alcalinoterrosos, tais como sais de cálcio e magnésio; e sais formados com ligantes orgânicos e inorgânicos, tais como os sais de amónio quaternário.

Os sais apropriados adicionais incluem, mas sem estarem limitados a, sais de acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartarato, borato, brometo, edetato de cálcio, cansilato, carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, dicloridrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsenilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, hidroxinaftoato, iodeto, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbrometo, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amónio de N-metilglicamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato, trietiodeto e valerato do composto.

A presente invenção inclui prodrogas do composto. As prodrogas incluem, mas não estão limitadas a, derivados funcionais de buprenorfina que são facilmente convertíveis em buprenorfina *in vivo*. Os procedimentos convencionais para a selecção e preparação de derivados de prodrogas apropriados estão descritos, por exemplo, em "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Formas de dosagem transdérmicas

As formas de dosagem transdérmicas são formas de dosagem convenientes para distribuir muitos agentes activos terapeuticamente eficazes diferentes, incluindo, mas sem estar limitado a, por exemplo, analgésicos opióides. Os analgésicos opióides típicos incluem, mas não estão limitados a, fentanil, buprenorfina, etorfinas, e outros narcóticos de alta potência. As formas de dosagem transdérmicas são particularmente úteis para a libertação temporizada e libertação prolongada de agentes activos.

As formas de dosagem transdérmicas podem ser classificadas em artigos de dosagem transdérmica e composições de dosagem transdérmica. O artigo de dosagem transdérmica mais comum é um sistema transdérmico accionado por difusão (emplastro transdérmico), usando um reservatório de fluido ou um sistema com matriz de fármaco em adesivo. As composições de dosagem transdérmica incluem, mas sem estarem limitadas a, géis tópicos, loções, pomadas, sistemas e dispositivos transmucosais, e sistemas de distribuição iontoforéticos (difusão eléctrica). De preferência, a forma de dosagem transdérmica é um emplastro transdérmico.

As formas de dosagem com emplastros transdérmicos usadas de acordo com a invenção, incluem de preferência uma camada de suporte feita de um material farmacologicamente aceitável que é impermeável à buprenorfina. A camada de suporte serve de preferência como uma cobertura protectora para a buprenorfina, e pode proporcionar também uma função de sustentação. Os exemplos de materiais apropriados para fabricar a camada de suporte são filmes de polietileno de alta e baixa densidade, polipropileno, poli(cloreto de vinilo), poliuretano, poliésteres, tais como poli(ftalato de

etileno), folhas metálicas, laminados de folhas metálicas de tais filmes poliméricos apropriados, tecidos têxteis, caso os componentes do reservatório não consigam penetrar no pano devido às suas propriedades físicas, e similares. De preferência, os materiais usados na camada de suporte são laminados de tais filmes poliméricos com uma folha metálica, tal como folha de alumínio. A camada de suporte pode ter qualquer espessura apropriada para proporcionar as funções protectora e de sustentação desejadas. Uma espessura apropriada deve ser entre cerca de 10 e cerca de 200 micron. Os materiais e as espessuras desejadas serão evidentes para os peritos na especialidade.

Em certas concretizações preferidas, as formas de dosagem transdérmicas usadas de acordo com a invenção contêm uma camada de matriz polimérica farmacológica ou biologicamente aceitável. Genericamente, os polímeros usados para formar a matriz polimérica são os capazes de formar paredes ou revestimentos finos através dos quais os produtos farmacêuticos conseguem passar a uma taxa controlada. Uma lista não-limitativa de materiais exemplificativos para inclusão na matriz polimérica inclui polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, silicones, borracha, homopolímeros, copolímeros ou polímeros em bloco sintéticos semelhantes a borracha, ésteres poliacrílicos e seus copolímeros, poliuretanos, poli(isobutileno), polietileno clorado, poli(cloreto de vinilo), copolímero de cloreto de vinilo-acetato de vinilo, polímero de polimetacrilato (hidrogel), policloreto de vinilideno, poli(tereftalato de etileno), copolímero de etileno-álcool vinílico, copolímero de etileno-viniloxietanol, silicones, incluindo copolímeros de silicones tais como copolímeros de polissiloxano-polimetacrilato, polímeros de celulose (como por exemplo, etilcelulose e ésteres de celulose), policarbonatos, poli(tetrafluoretileno) e suas misturas. Os materiais exemplificativos para inclusão na camada da matriz polimérica são elastómeros de silicone das estruturas genéricas de poli(dimetilsiloxanos) (como por exemplo polímeros de silicones). Os polímeros de silicone preferidos reticulam e são farmacêutica ou biologicamente aceitáveis.

Outros materiais preferidos para inclusão na camada da matriz polimérica incluem: polímeros de silicone que são copolímeros reticuláveis, que têm unidades de dimetil- e/ou dimetil-vinil-siloxano, que podem ser reticulados usando um catalisador de peróxido apropriado. São preferidos também os polímeros que consistem em copolímeros em bloco baseados em estireno e 1,3-dienos (particularmente os copolímeros em bloco lineares de estireno-isopreno de copolímeros em bloco de estireno-butadieno), poli(isobutilenos), polímeros com base em acrilato e/ou metacrilato.

A camada da matriz polimérica pode incluir opcionalmente um agente reticulante farmacologicamente aceitável. Os agentes de reticulação apropriados incluem por exemplo tetrapropoxi-silano. Os sistemas de distribuição transdérmica preferidos, usados de acordo com os métodos da presente invenção, incluem uma camada adesiva para afixar a forma de dosagem à pele do paciente durante o período desejado de administração. Caso a camada adesiva da forma de dosagem falhe em proporcionar adesão durante o período de tempo desejado, é possível manter o contacto entre a forma de dosagem e a pele, por exemplo afixando a forma de dosagem à pele do paciente com uma fita adesiva, como por exemplo, uma fita cirúrgica.

A camada adesiva inclui de preferência o uso de qualquer adesivo conhecido na arte que seja farmacologicamente compatível com a forma de dosagem e de preferência hipoalergénico, tal como polímeros adesivos poliacrílicos, copolímeros de acrilato (como por exemplo poliacrilato), e polímeros adesivos de poli(isobutileno). Em concretizações alternativas da invenção, o adesivo é um adesivo de contacto hipoalergénico e sensível à pressão.

As formas de dosagem transdérmicas que podem ser usadas de acordo com a presente invenção podem incluir opcionalmente um agente intensificador de permeação. Os agentes intensificadores de permeação são compostos que promovem a penetração e/ou absorção da buprenorfina através da pele ou mucosa e para o interior da corrente sanguínea do paciente. Uma lista não-limitativa de agentes intensificadores de permeação inclui polietilenoglicóis,

tensioactivos, e similares.

Alternativamente, a permeação de buprenorfina pode ser intensificada por oclusão da forma de dosagem após a aplicação sobre o local desejado no paciente, com por exemplo uma ligadura oclusiva. A permeação pode ser intensificada também removendo os pêlos do local da aplicação, por exemplo grampeando, raspando ou usando um agente depilador. Outro intensificador de permeação é o calor. Acredita-se que a permeação pode ser intensificada, entre outras coisas, usando uma forma de calor irradiante, tal como uma lâmpada de infravermelhos, no local da aplicação durante a aplicação da forma de dosagem transdérmica. Outros meios para intensificar a permeação da buprenorfina, tal como o uso de meios iontoforéticos, também estão contemplados dentro do âmbito da presente invenção.

Uma forma de dosagem transdérmica preferida que pode ser usada de acordo com a presente invenção inclui uma camada de suporte impermeável feita de, por exemplo, poliéster; uma camada adesiva feita de, por exemplo, um poliacrilato, e uma matriz que contém a buprenorfina e outros auxiliares farmacêuticos desejáveis, tais como emolientes, intensificadores de permeabilidade, agentes de viscosidade e similares.

O agente activo, buprenorfina, pode ser incluído no dispositivo num reservatório de fármacos, matriz de fármacos ou camada de fármaco/adesivo. Esta área do emplastro, e a quantidade de agente activo por unidade de área, determinam a dose limite, como os peritos na especialidade conseguem determinar facilmente.

Certos sistemas de distribuição transdérmica preferidos incluem também um agente emoliente no reservatório ou na matriz. Os agentes emolientes apropriados incluem álcoois superiores, tais como dodecanol, undecanol, octanol, ésteres de ácidos carboxílicos, onde o componente álcool pode ser um álcool polietoxilado, diésteres de ácidos dicarboxílicos, tal como o adipato de di-n-butilo, e triglicéridos, particularmente triglicéridos de cadeia média dos ácidos caprílico/cáprico ou óleo de côco. Outros exemplos de

emolientes apropriados são por exemplos álcoois multivalentes como glicerol e 1,2-propanodiol, assim como emolientes como ácido levulínico e ácido caprílico, que podem ser também esterificados por polietilenoglicóis.

Um solvente de buprenorfina também pode ser incluído nos sistemas de distribuição transdérmica da presente invenção. De preferência, o solvente dissolve a buprenorfina até um grau suficiente, evitando desta forma a formação completa de sais. Uma lista não-limitativa de solventes apropriados inclui os com pelo menos um grupo ácido. São particularmente apropriados os monoésteres de ácidos dicarboxílicos, tais como o glutarato de monometilo e adipato de monometilo.

Outros componentes farmacêuticamente aceitáveis que podem ser incluídos no reservatório ou na matriz incluem solventes, por exemplo álcoois tais como isopropanol; agentes intensificadores de permeação tais como os descritos acima; e agentes de viscosidade tais como derivados de celulose, gomas naturais ou sintéticas, tais como goma de guar e similares.

Em concretizações preferidas, a forma de dosagem transdérmica inclui uma camada de libertação protectora removível. A camada protectora removível é removida antes da aplicação, e pode consistir no mesmo material usado para a camada de suporte descrita acima, desde que seja tornada removível, por exemplo, por um tratamento com silicone. Outras camadas protectoras removíveis são, por exemplo, poli(tetrafluoretileno), papel tratado, alofano, poli(cloreto de vinilo) e similares. Genericamente, a camada protectora removível está em contacto com a camada adesiva e proporciona um meio conveniente para manter a integridade da camada adesiva até ao momento desejado da aplicação.

A composição da forma de dosagem transdérmica usada de acordo com a invenção e o tipo de dispositivo usado não são considerados críticos para o método da invenção, desde que o dispositivo distribua o agente activo, por exemplo buprenorfina, durante o período de tempo desejado e à taxa de fluxo desejada, isto é, a taxa de penetração do agente

activo através da pele de um indivíduo, da forma de dosagem transdérmica.

Certas formas de dosagem transdérmica preferidas para uso de acordo com a presente invenção estão descritas na Patente US nº 5240711, de Hille et al. (transmitida para LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co.), aqui incorporada como referência. Tais sistemas de distribuição transdérmica de buprenorfina podem ser um compósito laminado que tem uma camada de suporte impermeável que contém buprenorfina, e opcionalmente um intensificador de permeação e um adesivo sensível à pressão. Uma forma de dosagem transdérmica preferida de acordo com a patente US nº 5240711 inclui: (i) uma camada de suporte de poliéster que é impermeável à buprenorfina; (ii) uma camada adesiva de poliacrilato; (iii) uma camada separadora de poliéster; e (iv) uma matriz que contém buprenorfina ou um seu sal, um solvente para a buprenorfina, um emoliente e um adesivo de poliacrilato. O solvente da buprenorfina pode ou não estar presente na formulação final. De preferência, a matriz inclui cerca de 10 a cerca de 95% (em peso) de material polimérico, cerca de 0,1 a cerca de 40% (em peso) de emoliente, e cerca de 0,1 a cerca de 30% (em peso) de buprenorfina. Um solvente para a base de buprenorfina ou um seu sal farmacologicamente aceitável pode ser incluído como cerca de 0,1 a cerca de 30% (em peso).

As formas de dosagem da presente invenção podem incluir também um ou mais agentes desactivadores. O termo "agente desactivador" refere-se a um composto que inactiva ou reticula o agente activo, para diminuir o uso abusivo potencial da forma de dosagem transdérmica. Os exemplos não-limitativos de agentes desactivadores incluem, mas não estão limitados a, agentes polimerizadores, fotoiniciadores e formalina. Os exemplos de agentes reticuladores ou polimerizadores incluem diisocianatos, peróxidos, diimidas, dióis, trióis, epóxidos, cianoacrilatos e monómeros activados por UV.

Quaisquer aditivos, agentes desactivadores e formas de dosagem apropriadas, que são conhecidas na arte podem ser usadas em combinação com o método da invenção.

Numa concretização preferida, o método da presente invenção é usado para tratar os sintomas físicos ou psíquicos durante a retirada da droga na mulher grávida dependente de droga. Noutra concretização preferida, o método da presente invenção é usado para prevenir os sintomas de abstinência no recém-nascido, pelo tratamento da mãe grávida dependente.

O método da presente invenção compreende de preferência a administração de buprenorfina de uma maneira que atinja um aumento gradual na concentração plasmática de buprenorfina no paciente. Numa concretização preferida, o perfil plasmático atingido pelo método da presente invenção pode ser descrito da seguinte maneira: a concentração plasmática média de buprenorfina depois da administração da titulação inicial com dois emplastos de 20 mg de buprenorfina resulta em aproximadamente 800 pg/mL.

As preparações tópicas contêm tipicamente um agente de suspensão, e opcionalmente um agente antiespumante. Tais preparações tópicas podem ser poções líquidas, soluções alcoólicas, limpadores tópicos, cremes de limpeza, géis para a pele, loções para a pele, e champôs em formulações de creme ou gel (incluindo, mas não limitado a, soluções e suspensões aquosas).

Alternativamente, a buprenorfina pode ser administrada na forma de um sistema de distribuição em lipossoma, tais como pequenas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares e vesículas multilamelares, que podem ser incluídas no artigo transdérmico ou na composição transdérmica. Os lipossomas podem ser formados a partir de uma série de fosfolípidos, tais como colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

A forma de dosagem transdérmica pode ser formulada por qualquer método conhecido na arte e pode ser administrada como sugerido. Tais formulações estão descritas nas patentes US 4806341, US 5240711 e US 5968547.

Administração

As formas de dosagem unitária são administradas a uma mulher grávida que sofre ou quer prevenir a síndrome de abstinência de opióides. As formas de dosagem unitária da presente invenção podem ser administradas no regime de dosagem definido para atingir a actividade ideal, e ao mesmo tempo reduzir a incidência de qualquer toxicidade potencial. Por exemplo, o método envolve administrar ao paciente uma quantidade eficaz de buprenorfina num regime de dosagem que compreende uma série de formas de dosagem transdérmica, que proporcionam uma concentração de aproximadamente 800 pg/mL de buprenorfina.

O regime de dosagem da presente invenção compreende vários períodos de dosagem discretos. Um período de dosagem é o tempo durante o qual uma das formas de dosagem transdérmica na série é administrada ao paciente, e o regime de dosagem deve consistir em um período de dosagem separado para administração de cada forma de dosagem transdérmica na série. Assim sendo, por exemplo, a primeira forma de dosagem transdérmica na série pode ser usada pelo paciente por até 5, de preferência cerca de 2 dias consecutivos. Após a remoção, a segunda forma de dosagem pode ser então usada pelo paciente por outro período, de preferência por até 5 dias, mais preferivelmente cerca de 2 dias, e depois disso, a terceira forma de dosagem pode ser usada pelo paciente por pelo menos outros 2 dias. Numa concretização preferida, o período total do tratamento no regime de dosagem é de seis dias, até que a dose desejada seja atingida. Esta dose pode ser então mantida indefinidamente. Caso um aumento na dosagem seja necessário, então a dosagem pode ser aumentada num intervalo apropriado, como por exemplo, a cada três a sete dias.

Numa concretização específica, o regime de dosagem começa logo que o potencial para a síndrome de abstinência de opióide é descoberto. Numa concretização, a forma de dosagem inicial começa com 5 mg de buprenorfina por 2 dias, em seguida 5 mg por 2 dias, depois 10 mg por pelo menos 2 dias, de preferência não mais do que cerca de 10 dias, mais preferivelmente não mais do que cerca de 7 dias. Noutra concretização, o regime é escalonado num cronograma Q2 ("dois

dias") agendado tal que o paciente está no total de 20 mg 6 dias após o início do tratamento. Ainda noutra concretização, as dosagens subsequentes podem ser administradas com as mesmas doses ou doses mais altas, conforme a necessidade do paciente. Caso um nível plasmático visado seja atingido com a combinação inicial de emplastos, o regime de tratamento pode ser administrado continuamente por um período de tempo indefinido, trocando os emplastos com uma frequência que se estende desde cerca de cada 2 dias até cerca de 7 dias, ou semanalmente, conforme necessário. Caso o paciente precise de um nível plasmático mais alto de buprenorfina, e um médico experiente aprove, isso pode ser atingido administrando um único emplastro com uma dose mais alta, ou múltiplos emplastos que compreendem em conjunto uma dose mais alta. Por exemplo, 2 a 4 BTDS 20, ou múltiplos BTDS 30 ou 40, poderiam ser administrados ao paciente ao mesmo tempo.

A dosagem de buprenorfina pode variar de acordo com uma série de factores, tais como estados doentios subjacentes, condição, peso e idade do indivíduo. O intervalo ou regime de dosagem predefinido é seleccionado de acordo com uma série de factores que incluem a espécie, idade, peso, condição médica do paciente; a gravidade da condição a ser tratada; o sistema de distribuição transdérmica seleccionado; e a forma específica de buprenorfina usada. Um médico ou veterinário experiente será capaz de determinar e prescrever facilmente a quantidade eficaz da droga, necessária para prevenir, contrapor ou deter a progressão da condição, face a esta descrição. A precisão óptima para atingir concentrações da droga dentro da gama que produz eficácia sem toxicidade requer um regime baseado na cinética da disponibilidade do fármaco para os locais alvo. Isto envolve uma consideração da absorção, distribuição, metabolismo, e excreção de uma droga.

A composição ou forma de dosagem da invenção, quando administrada como uma forma de dosagem transdérmica, pode ser proporcionada para qualquer parte do corpo, como determinado pelos competentes nessas matérias. Por exemplo, a composição ou forma de dosagem pode ser fornecida para o braço, tronco, costas ou peito do paciente. Na concretização preferida para mulheres grávidas, a colocação é de

preferência no braço ou nas costas. Doses repetidas não são de preferência administradas no mesmo local de cada vez, mas em locais diferentes. Por exemplo, cada colocação pode ser circulada para áreas diferentes, deixando passar 1 mês antes de utilizar o mesmo local.

Geralmente, as preparações tópicas contêm entre cerca de 0,01 e cerca de 100% em peso, e de preferência entre cerca de 3 e cerca de 80% em peso do composto, baseado no peso total de 100% da preparação tópica. Geralmente, as formas de dosagem transdérmica contêm entre cerca de 0,01 e cerca de 100% em peso, e de preferência entre cerca de 3 e cerca de 50% em peso do composto, baseado no peso total de 100% da formulação de buprenorfina na forma de dosagem.

As formas de dosagem usadas no método da presente invenção podem ser administradas isoladamente ou em combinação com outros agentes activos. Para o tratamento combinado com mais do que um agente activo, quando os agentes activos estão em formulações de dosagem separadas, os agentes activos podem ser administrados concomitantemente, ou eles podem ser, cada um, administrados em tempos escalonados separadamente. A quantidade da dosagem pode ser ajustada quando combinada com outros agentes activos, como descrito acima, para atingir os efeitos desejados. Alternativamente, as formas de dosagem unitária desses vários agentes activos podem ser optimizadas independentemente e combinadas para atingir um resultado sinérgico, onde a patologia é reduzida mais do que se qualquer um dos agentes activos fosse administrado isoladamente.

Numa concretização exemplificativa, os pacientes são mulheres grávidas viciadas em opióides sob terapia de manutenção estável com metadona. Cada paciente recebe BTDS 5 por 3 dias, além da sua dose usual de metadona. No 3º dia, depois de não observar quaisquer dificuldades, o médico remove o BTDS 5 dela e substitui-o por BTDS 10 por 3 dias, e ao mesmo tempo, diminui a sua metadona em 25%. No 6º dia, depois de não observar quaisquer dificuldades, o médico remove o BTDS 10 e substitui-o por BTDS 20 por 3 dias, e ao mesmo tempo, diminui a sua metadona em outros 25%. No 9º dia, depois de não observar quaisquer dificuldades, seu

médico adiciona um segundo BTDS 20 e diminui a sua metadona para 10% da dose original. No 11º dia, depois de não observar quaisquer dificuldades, o médico descontinua a sua metadona e controla a paciente com dois BIDS 20 aplicados uma vez por semana durante o restante da gravidez. Nenhum tratamento preventivo do bebé é necessário.

Kits

A presente invenção fornece também uma concretização na qual os componentes para praticar a invenção podem ser fornecidos convenientemente na forma de um *kit*. Na sua concretização mais simples, um *kit* da invenção fornece um número estabelecido de emplastos de buprenorfina em dosagens estabelecidas, onde as dosagens são estabelecidas de acordo com as necessidades do paciente. Um *kit* iniciador poderia, por exemplo, fornecer dosagens para escalonar a dosagem total até 20 mg durante um período de 6 dias. Numa concretização preferida, o *kit* deve conter emplastos de 2-5 mg, e 1-10 mg de buprenorfina, totalizando 20 mg durante o período de 6 dias. Um *kit* para uso em prazo mais longo deve incluir emplastos para dosagens subsequentes, que podem incluir as dosagens apropriadas para tratar a paciente específica. Eles podem incluir emplastos de 5, 10, 20, 30 ou 40 mg. Numa concretização preferida, o *kit* deve conter também emplastos para diminuir gradualmente o esquema de dosagem. Alternativamente, um *kit* subsequente para diminuir gradualmente a dosagem pode ser fornecido para baixar as dosagens antes do parto. Instruções impressas sobre o modo de aplicar o emplastro, armazenar a unidade e detalhes do regime de tratamento também estão incluídas em todos os *kits*.

Um *kit* da invenção inclui, de preferência, embalagem e instruções impressas para o seu uso, como por exemplo, sobre a embalagem ou uma bula. Os emplastos de buprenorfina dentro do *kit* podem ser codificados (isto é, cor, numéricos por dia, numéricos por dose, etc.) para o paciente. Por exemplo, as instruções impressas podem descrever o uso do regime de dosagem para tratar ou prevenir diarreia ou outras condições ou distúrbios gastrointestinais.

Numa outra concretização, o *kit* deve incluir um recipiente de descarte ou dispositivo de descarte dos emplastos de buprenorfina usados. Qualquer recipiente ou dispositivo conhecido na arte pode ser usado para impedir ou limitar o uso abusivo da droga dentro de emplastro. Como aqui utilizado, o termo “recipiente” tem o seu significado mais amplo, isto é, qualquer receptáculo para conter o material.

Lisboa,

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de uma quantidade eficaz de buprenorfina para o fabrico de uma forma de dosagem transdérmica para o tratamento da supressão ou síndrome de abstinência num paciente dependente de droga ou tolerante a opióides que necessita de tal tratamento, em que o paciente é uma mulher grávida.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a mulher grávida é viciada num opióide.

3. Utilização de acordo com as reivindicações 1 e 2, em que o tratamento compreende:

- (a) a administração ao referido paciente de uma primeira forma de dosagem transdérmica que contém buprenorfina, por um primeiro período de dosagem que não é superior a cerca de 5 dias;
- (b) a administração ao referido paciente de uma segunda forma de dosagem transdérmica que contém buprenorfina, por um segundo período de dosagem que não é superior a cerca de 5 dias, em que a referida segunda forma de dosagem compreende a mesma ou uma maior dosagem de buprenorfina do que a da referida primeira dosagem; e
- (c) a administração ao referido paciente de uma terceira forma de dosagem transdérmica que contém buprenorfina, por um terceiro período de dosagem de pelo menos 2 dias, em que a terceira forma de dosagem compreende uma dosagem de buprenorfina maior que a da segunda forma de dosagem.

4. Utilização de acordo com a reivindicação 3, em que o regime de dosagem resulta num perfil plasmático de buprenorfina em que a concentração plasmática média de buprenorfina após a administração da terceira forma de dosagem é de cerca de 800 pg/mL.

5. Utilização de acordo com a reivindicação 4, para o fabrico de um *kit* que compreende a primeira, a segunda e a terceira formas de dosagem transdérmica que contém as quantidades de buprenorfina apresentadas numa fila da

seguinte tabela:

Primeira (mg)	Segunda (mg)	Terceira (mg)
5	5	10
5	10	10
5	10	20
10	10	20
10	20	20

6. Utilização de acordo com a reivindicação 3, em que o tratamento compreende adicionalmente períodos de dosagem subsequentes prolongados com formas de dosagem subsequentes, por um dado período de tempo conforme necessário para o paciente, para atingir o alívio desejado da supressão ou abstinência da dependência ou tolerância de drogas.

7. Utilização de acordo com a reivindicação 6, em que as formas de dosagem subsequentes compreendem 10 mg de buprenorfina, 20 mg de buprenorfina, 30 mg de buprenorfina, ou 40 mg de buprenorfina.

8. Utilização de acordo com a reivindicação 6, em que as formas de dosagem subsequentes são substituídas a cada 7 dias.

9. Utilização de acordo com a reivindicação 6, que compreende adicionalmente formas de dosagem subsequentes para diminuir gradualmente a dosagem assim que os sintomas da supressão se dissipam.

10. Utilização de acordo com a reivindicação 6, em que o regime de dosagem resulta num perfil plasmático de buprenorfina em que a concentração plasmática média de buprenorfina após a administração da forma de dosagem subsequente é de cerca de 800 pg/mL.

11. Utilização de acordo com as reivindicações 1 a 10, em que a referida forma de dosagem transdérmica é seleccionada do grupo que consiste em um gel tópico, uma loção, uma pomada, um sistema transmucosal, um dispositivo transmucosal, e um sistema de distribuição iontoforético.

12. *Kit* que compreende uma primeira, uma segunda e uma terceira formas de dosagem transdérmica que contêm as quantidades de buprenorfina apresentadas numa fila da seguinte tabela:

Primeira (mg)	Segunda (mg)	Terceira (mg)
5	5	10
5	10	10
10	10	20
10	20	20

Lisboa,