



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 295 929**

⑯ Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61P 25/36** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

⑫

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **04779186 .8**

⑯ Fecha de presentación : **26.07.2004**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1646328**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **19.04.2006**

⑯ Título: **Tratamiento de suspensión de la dependencia.**

⑯ Prioridad: **25.07.2003 US 490407 P**

⑯ Titular/es: **Euro-Celtique S.A.**  
**122 boulevard de la Pétrusse**  
**2330 Luxembourg, LU**

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.04.2008**

⑯ Inventor/es: **Reidenberg, Bruce, E. y**  
**Spyker, Daniel, A.**

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.04.2008**

⑯ Agente: **Gallego Jiménez, José Fernando**

ES 2 295 929 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

Tratamiento de suspensión de la dependencia.

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de U.S. No. 60/490.407, presentada el 25 de Julio de 2003.

### Campo de la invención

10 La presente invención se refiere al tratamiento de síntomas de abstinencia. En particular, la invención se refiere al tratamiento de la abstinencia en mujeres embarazadas con dependencia a opioides.

### Antecedentes de la invención

15 El síndrome de supresión o de abstinencia al opiáceos es la combinación de pupilas dilatadas, coriza (romadizo), irritabilidad, náusea y/o vómito y/o diarrea, y piloerección (piel de gallina) en un escenario de disminución o ausencia de dosificación de opioides, o durante la introducción de un antagonista opioide (por ejemplo, naloxona o naltrexona). Este síndrome es a menudo asociado a la adicción a opioides, porque muchos adictos no pueden mantener el suministro de opioides y no bajan escalonadamente la dosificación antes de que la droga se les acabe. Sin embargo, la presencia del síndrome de abstinencia no es el componente más importante de la adicción, ya que la adicción es un "modelo 20 de comportamiento caracterizado por el uso compulsivo de una droga y el compromiso abrumador con su búsqueda y uso" a pesar de los conocidos efectos nocivos (Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics J. G. Hardman (Ed.), MacGraw-Hill Professional Publishing, 2001, p. 586). Una parte del posible tratamiento de la adicción es el manejo del síndrome de abstinencia a opioides. Los adictos a opioides pueden ser muy tolerantes a ellos, y, por lo tanto, sufrir un severo y/o prolongado síndrome de abstinencia cuando intentan detener su comportamiento 25 autodestructivo. Muchos medicamentos han sido utilizados para disminuir o prevenir el síndrome de abstinencia a opioides, empezando por la metadona en la década de los años 70. Más aún, algunos medicamentos han sido estudiados para disminuir el "hambre" de opioides de los adictos. Se considera que estos medicamentos son un tratamiento para la adicción a opioides.

30 Actualmente, se están probando muchos medicamentos para tratar la adicción a opioides, por ejemplo: Abbott 69024, Amantadina, Bupropion, Bromocriptina, Buspirona, Carbamazepina (Tegretol), Fluoxetina (Prozac), Flupentixol, Gepirona, LAAM, Mazindol, Naltrexona y Schering 23390 (véase ref: Scientific American, Marzo 1991, págs. 94-103). Se ha probado que muy pocas de estas drogas son efectivas. Nuevas drogas apuntan a reemplazar la metadona en la dependencia a opioides, tal como la buprenorfina. Sin embargo, se dispone sólo de la información limitada de 35 estudios clínicos (Fudula *et al.*, NIDA Research Monograph 1991, 105:587-588).

40 El abuso continuo de opioides durante el embarazo tiene una importancia particular, ya que puede ocasionar complicaciones en la madre y en su bebé. Una práctica recomendada es mantener la dependencia a opioides en la mujer embarazada con opioides sintéticos. De acuerdo a pautas internacionales, la metadona es la sustancia recomendada. Sin embargo, se observa un síndrome de abstinencia neonatal (NAS) en el 60 - 80% de recién nacidos con una duración más larga, pero menos severa, en comparación con el NAS después del consumo de heroína durante el embarazo (Eder *et al.*, Psychiatr Prax 2001, 28:267-69). El NAS puede caracterizarse por uno o más de lo siguiente: temblores, 45 irritabilidad, hipertonicidad, vómitos, estornudos, fiebre, mala succión y convulsiones.

50 Estudios recientes han investigado la seguridad y eficacia de otros opioides sintéticos, incluyendo la buprenorfina sublingual para el tratamiento de pacientes embarazadas. Se ha probado que la mantención de la terapia con buprenorfina es segura y eficaz durante el embarazo, cuando la madre estuvo libre del abuso continuo de heroína, verificado a través de una supervisada urinotoxicología (Eder *et al.* Psychiatr Prax 2001, 28:267-69).

55 La buprenorfina es un potente agonista parcial del receptor  $\mu$ -opioide que ha demostrado ser efectivo para controlar el dolor en una gran variedad de pacientes cuando se administra por diferentes vías de administración, incluyendo la intravenosa, epidural, intratecal o sublingual, ya sea en pacientes jóvenes o mayores (Inagaki *et al.*, Anesth Analg 1996, 83:530-536; Brema *et al.*, Int J Clin Pharmacol Res 1996, 16:109-116; Capogna *et al.*, Anestesia 1988, 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.*, Curr Med Res Opin 1986, 10:251-255). Existen varios tipos de formulaciones transdérmicas de buprenorfina informadas en la literatura. Véase, por ejemplo, la Patente U.S. No. 5.240.711 de Hille *et al.*; Patente U.S. No. 5.225.199 de Hidaka *et al.*; Patente U.S. No. 5.069.909 de Sharma *et. al.*; Patente U.S. No. 4.806.341 de Chien *et al.*; Patente U.S. No. 5.026.556 de Drust *et al.*; Patente U.S. No. 5.613.958 de Kochinke *et al.*; y Patente U.S. No. 5.968.547 de Reder *et al.* Los sistemas de entrega transdérmicos de buprenorfina, elaborados por Lohmann Therapie-Systeme GMBH & Co., se venden actualmente en la Unión Europea con el nombre de marca registrada TRANSTEC®. Estos parches contienen 20, 30 y 40 mg de buprenorfina, con un índice de entrega o "flujo" aproximado de 35, 52,5 y 70  $\mu$ g/hr, respectivamente. Los sistemas de entrega transdérmicos de fentanil, otro antagonista opioide, 60 están comercialmente disponibles, por ejemplo, con el nombre de Duralgesic.

65 Se ha demostrado que la buprenorfina en seres humanos es un potente analgésico antagonista opioide que no muestra los efectos psicotomiméticos a veces encontrados con otros analgésicos antagonistas. En pruebas con seres humanos y animales se ha demostrado que la buprenorfina tiene propiedades tanto agonistas (similares a la morfina) como antagonistas (morfina). Sin embargo, en estudios directos en dependencia en animales y en seres humanos, se ha

concluido que la buprenorfina no produce una dependencia física importante, y el potencial para producir dependencia psicológica es bajo, según se indica en estudios de auto administración en animales y en la medición de los efectos euforígenos en seres humanos post adictos. En seres humanos, las características agonistas y antagonistas narcóticas de la buprenorfina han sido demostradas en adictos a opiáceos. Por lo tanto, se ha demostrado que la buprenorfina

5 oral en un rango de dosificación de 6 - 16 mg precipita la abstinencia en adictos que se presentan a la desintoxicación con alta dependencia a opiáceos. Por otro lado, en un estudio que involucra sujetos estabilizados con una dosis oral diaria relativamente baja de metadona, la buprenorfina sublingual podría ser sustituida por metadona con sólo un bajo nivel de molestias. En esta situación, la buprenorfina se comporta como un agonista opiáceo con baja actividad intrínseca.

10 Un estudio reciente evaluó el resultado de madres con dependencia a las drogas y la influencia de la mantención con buprenorfina en la morbilidad neonatal (Jernite *et al.*, Arch. Pediatr., 1999, 6(11):1179-85). Este estudio mostró que el uso de la buprenorfina durante el embarazo puede reducir las complicaciones relacionadas a la dependencia en el feto/infante como el nacimiento prematuro, retardo de crecimiento, angustia fetal y muerte fetal.

15 Las consecuencias del abuso activo de opioides para el feto de la adicta embarazada incluyen: disminución en la oxigenación, dando como resultado daños en múltiples órganos debido a la depresión respiratoria en la madre; desnutrición "in utero" debido a la desnutrición materna por la inanición inducida por el opiáceos o confusión; desarrollo 20 neural anormal debido a la exposición a opiáceos durante el desarrollo, dando como resultado la baja regulación de receptores de opiáceos y desarrollo anormal de la vía neural alternativa; exposición a otras toxinas fetales, ya que muchos opiáceos obtenidos ilegalmente están contaminados; exposición a otras toxinas fetales debido al mal discernimiento por parte de la madre intoxicada con opiáceos; y exposición a traumas (intencionales o accidentales) debido al 25 mal discernimiento de la madre intoxicada con opiáceos.

25 La información en los efectos directos e indirectos de la buprenorfina en el feto es esencial para determinar su potencial para el tratamiento de la embarazada adicta a opiáceos. Además, puede que los niveles terapéuticos de la buprenorfina en la circulación sanguínea materna no tengan ningún efecto indirecto (vía placenta) en el feto (Nanovskaya *et al.*, J. Pharmacology and Exp. Ther. 2002, 300:26-33). Este estudio observó que una baja transferencia transplacentaria de buprenorfina hacia el circuito fetal puede explicar la moderada/ausencia de abstinencia neonatal en 30 una cantidad limitada de informes de madres tratadas con la droga durante el embarazo. Mas aún, el tratamiento con buprenorfina parece ser bien aceptado por madres embarazadas, comparado con el tratamiento con metadona, según 35 se demuestra con el cumplimiento de la terapia (Fischer *et al.*, Adicción 2000, 95(2):239-244). El actual tratamiento con buprenorfina para la adicción previene y trata el síndrome de abstinencia y puede disminuir el "hambre" de opioides. La buprenorfina para la adicción a opioides se administra a través de comprimidos o soluciones sublinguales diariamente o en días alternos.

40 Mientras que la metadona es el único agonista opioide actualmente aprobado en los U.S. para la terapia de mantención, la buprenorfina tiene muchas de las características deseadas de un tratamiento de la dependencia a opiáceos: (a) la habilidad para sustituir opiáceos en individuos moderadamente dependientes; (b) efectos muy suaves de abstinencia cuando se suprime la droga; y (c) alta seguridad.

45 Sin embargo, para el tratamiento de mantención, hay problemas potenciales con un producto de buprenorfina sublingual para el tratamiento de adictos a opiáceos, tal como el requerimiento de una dosificación frecuente. Lo anterior limita la movilidad del adicto durante el tratamiento, y frecuentemente produce la percepción de que será difícil volver a una vida productiva debido al programa de dosificación supervisada.

50 Así, la falta de terapias efectivas para el tratamiento de la dependencia a drogas para la mujer embarazada con dependencia a las drogas, sugiere enfáticamente que nuevos enfoques son necesarios. La presente invención está dirigida a satisfacer ésta necesidad, y proporciona un método directo para la prevención y/o tratamiento del síndrome de abstinencia en mujeres embarazadas con dependencia a opioides y en sus fetos.

### Resumen de la invención

55 La presente invención proporciona un régimen específico de buprenorfina que permite el tratamiento del síndrome de supresión o abstinencia en un paciente con tolerancia a opioides con dependencia a las drogas con necesidad de dicho tratamiento, en el que el paciente es una mujer embarazada.

60 La invención proporciona un método para tratar el síndrome de supresión o abstinencia en un paciente con tolerancia a opioides o con dependencia a las drogas, con necesidad de dicho tratamiento, que comprende la administración transdérmica de una cantidad efectiva de buprenorfina para reducir los síntomas de abstinencia en un paciente. La mujer puede ser adicta a, por ejemplo, un opiáceo como la heroína.

65 La invención también proporciona un método para tratar el síndrome de supresión o abstinencia en un paciente, que comprende administrar al paciente (1) una primera forma de dosificación de buprenorfina transdérmica por un primer periodo de dosificación no mayor de alrededor de 5 días; (2) una segunda forma de dosificación transdérmica que contiene buprenorfina por un segundo periodo de dosificación no mayor de alrededor de 5 días, donde la segunda dosificación comprende la misma dosificación de buprenorfina o una dosificación de buprenorfina mayor que la primera forma de dosificación; y (3) una tercera dosificación transdérmica que contiene buprenorfina por un tercer periodo

## ES 2 295 929 T3

de dosificación de al menos 2 días, donde la tercera forma de dosificación comprende una dosificación de buprenorfina mayor que la segunda forma de dosificación.

En realizaciones específicas, la primera, segunda y tercera forma de dosificación transdérmica contienen respectivamente, de forma aproximada, las cantidades de buprenorfina establecidas en orden en la siguiente tabla:

	<b>Primera (mg)</b>	<b>Segunda (mg)</b>	<b>Tercera (mg)</b>
10	5	5	10
	5	10	10
	5	10	20
	10	10	20
	10	20	20

20 De preferencia, el régimen de dosificación resulta en un perfil plasmático de buprenorfina, donde la concentración plasmática media de buprenorfina después de la tercera forma de dosificación es alrededor de 800 pg/ml.

25 En una realización preferida, el método de la invención comprende, además, administrar una cuarta forma de dosificación transdérmica que contiene buprenorfina por un cuarto periodo de dosificación después del tercer periodo de dosificación. Por ejemplo, la cuarta forma de dosificación puede comprender, por ejemplo, 10, 20, 30 ó 40 mg de buprenorfina para un periodo de dosificación de 7 días.

30 En realizaciones específicas, las formas de dosificación disminuyen en las cantidades de dosis una vez que los síntomas de abstinencia se disipan.

La administración transdérmica puede producirse a través de un sistema transdérmico seleccionado de entre un gel tópico, una loción, un ungüento, un sistema transmucosal, un dispositivo transmucosal y un sistema de entrega ionotoforético.

### 35 **Descripción detallada de la invención**

40 La presente invención proporciona un tratamiento y/o prevención del síndrome de abstinencia más efectivo y rápido en un sujeto con necesidad de este tratamiento. El método se aplica para tratar una mujer embarazada con dependencia al opioide, y reducir el síndrome de abstinencia en el recién nacido de la madre tratada. Así, la invención puede aplicarse para tratar o prevenir la abstinencia a, por ejemplo, la heroína, en una mujer embarazada. Una mujer embarazada a tratar de acuerdo con la invención, puede ser una mujer con dependencia a una droga, de receta o no, antes de quedar embarazada, o una mujer que se tornó dependiente durante el embarazo.

45 El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de buprenorfina en un régimen y forma de dosificación específicos. Esta forma de dosificación y régimen involucran administrar al sujeto una serie de formas de dosificación transdérmicas, con aumentos graduales de la dosificación de buprenorfina. De preferencia, el aumento de la dosificación es rápido para alcanzar eficacia en el menor tiempo posible, mientras se minimizan los efectos adversos de una dosis inicial muy alta de buprenorfina.

50 El régimen de dosificación transdérmica de la invención proporciona un método más efectivo de administración de buprenorfina para el tratamiento de la dependencia. Si se administra a una mujer embarazada, el presente método reduce el desarrollo de la abstinencia en el feto (y, más tarde, en el recién nacido), mientras trata a la madre embarazada por dependencia a drogas. Además, el método no requiere dar una dosificación diaria supervisada. Por lo tanto, el método aumenta el grado de cumplimiento por parte del paciente con la terapia con droga y la eficacia del tratamiento. Efectivamente, en ciertas realizaciones, la presente invención logra ventajosamente un aumento en la eficacia en el control de la abstinencia, ya sea en la mujer embarazada, en el feto y en el recién nacido luego del parto.

60 El régimen de dosificación de la presente invención puede describirse alternativamente en términos de administración de una serie de formas de dosificación transdérmicas que comprenden un escalamiento gradual de dosificación de buprenorfina. Lo anterior se refiere a la aplicación de formas de dosificación transdérmicas a un sujeto adicto, preferentemente a una mujer embarazada, que puede dar como resultado alcanzar más rápidamente un nivel sanguíneo de buprenorfina suficiente para prevenir y/o tratar el síndrome de abstinencia del paciente. El tratamiento se mantendría hasta que se considere que el paciente esté listo para realizar una titulación hacia abajo. Esta normalmente no se iniciaría durante el embarazo, ya que existen riesgos de recaer en una adicción activa, lo que presentaría un peligro para el bebé no nato.

## ES 2 295 929 T3

Por ejemplo, una serie de formas de dosificación transdérmicas pueden administrarse en el régimen de dosificación, donde la primera forma de dosificación contiene 5 mg de buprenorfina, seguida de dos formas de dosificación subsecuentes de 5 mg y 10 mg. De forma alternativa, las formas de dosificación pueden incluir 10 mg y 10 mg de buprenorfina, o 20 mg de buprenorfina. En realizaciones específicas, se usan niveles de dosificación de buprenorfina de 30 mg y/o 40 mg.

Según se usa en la presente, "BTDS" significa "Sistema Transdérmico de Buprenorfina", y "BTDS X", donde "X" es un número mayor que cero, significa una forma de dosificación transdérmica que contiene X miligramos de buprenorfina. Así, "BTDS 5" contiene alrededor de 5 mg de buprenorfina. De preferencia, un BTDS contiene buprenorfina en la forma de una base o una sal, con mayor preferencia, en la forma de una base.

Una cantidad "analgésicamente efectiva" de un agente analgésico significa una cantidad del agente capaz de disminuir el nivel del dolor experimentado por un paciente. El nivel de dolor experimentado por un paciente puede evaluarse con el uso de una escala análoga visual (VAS) o por una escala del tipo Likert. Una VAS es un línea recta en que un extremo de la línea representa la ausencia del dolor y el otro extremo de la línea representa el peor dolor imaginable. Se les pide a los pacientes que marquen en la línea dónde consideraron que su dolor estaba en cada punto de tiempo, y la longitud desde la ausencia de dolor hasta la marca puede relacionarse con la longitud de la escala completa. Una escala tipo Likert es una escala de clasificación, normalmente en el rango de 1 a 5, basada en grados de acuerdo o de desacuerdo con las afirmaciones. Una clase similar de escala, aunque basada en una escala de 11 puntos (variando de 0 a 10) también puede usarse. Tales escalas de dolor pueden aplicarse para visualizar una alteración del nivel de dolor que un paciente experimenta durante el tratamiento, como por ejemplo, una reducción del nivel de dolor que un paciente o una población de pacientes experimenta antes y después del inicio de la terapia del dolor.

### *Buprenorfina*

La presente invención se refiere a la buprenorfina o a una sal farmacéuticamente aceptable, a un derivado de éter, derivado de éster, derivado ácidos, enantiómero, diasterómero, racemato, polimorfo o solvato de la misma. Farmacológicamente, sin estar ligada a cualquier teoría específica, se considera en la técnica que la buprenorfina es un agonista parcial en receptores  $\mu$ -opioides en el sistema nervioso central ("SNC") y tejidos periféricos. La buprenorfina comparte muchas de las acciones, como la analgesia, de los agonistas totales  $\mu$ -opioides. Los agonistas parciales, en general, incluyen compuestos con afinidad para un receptor, pero a diferencia de los agonistas totales, provocan solamente un pequeño grado del efecto farmacológico, aún cuando una gran proporción de receptores está ocupada por el compuesto. Un "efecto límite" para la analgesia (es decir, sin analgesia adicional con aumento de dosis) está bien documentado con respecto a la buprenorfina en muchos modelos animales. Es altamente lipofílica y se disocia lentamente de los receptores opioides. Adicionalmente, se cree que la buprenorfina se une con gran afinidad a los receptores  $\mu$  y  $\kappa$ , y con menor afinidad a los receptores  $\delta$ . La actividad agonista intrínseca en el receptor  $\kappa$  parece ser limitada y, como la mayoría de la evidencia sugiere, que la buprenorfina tiene una actividad agonista en receptores  $\kappa$ . La falta de agonismo  $\kappa$  da cuenta que la buprenorfina está libre de los efectos psicotomiméticos y disfóricos frecuentemente vistos con las drogas agonistas/antagonistas. Otros estudios sugieren que los efectos antagonistas opioides de la buprenorfina pueden estar mediados a través de una interacción con los receptores opioides  $\delta$ .

Es conocido en la técnica que la buprenorfina se une y se disocia lentamente del receptor  $\mu$ . La gran afinidad de la buprenorfina por el receptor  $\mu$  y su lenta unión a él, y disociación de éste, se cree que posiblemente da cuenta de la prolongada duración de la analgesia, y en parte, del limitado potencial de generar dependencia física observado con la droga. La gran afinidad de la unión también puede dar cuenta del hecho que la buprenorfina puede bloquear los efectos de agonistas  $\mu$  de otros opioides administrados.

Al igual que otros agonistas opioides, la buprenorfina produce analgesia con relación a la dosis. El mecanismo exacto no ha sido totalmente explicado, pero parece que la analgesia resulta de una gran afinidad de la buprenorfina por receptores  $\mu$ , y posiblemente por receptores  $\kappa$  en el sistema nervioso central. La droga también puede alterar el umbral del dolor (umbral de las terminaciones nerviosas aferentes a estímulos nocivos). En base al peso, la potencia analgésica de la buprenorfina parenteral parece ser de alrededor de 25 a alrededor de 50 veces la de la morfina parenteral, alrededor de 200 veces la de la pentazocina, y alrededor de 600 veces la de la meperidina.

### *Sales y Derivados*

El uso de varias sales farmacéuticamente aceptables, derivados de éter, derivados de éster, derivados ácidos y derivados del compuesto activo con la solubilidad acuosa alterada, también se incluyen en la presente invención. La presente invención incluye, además, el uso de todos los enantiómeros, diastereómeros, racematos y otros isómeros individuales activos del compuesto. La invención también incluye el uso de todos los polimorfos y solvatos, como hidratos y aquellos formados con solventes orgánicos, de este compuesto. Dichos isómeros, polimorfos y solvatos pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica, como por síntesis y resolución regioespecíficas y/o enantioselectivas.

Las sales apropiadas del compuesto incluyen, pero no se limitan a: sales por adición ácida, tales como las elaboradas con ácido clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, lacto-pirúvico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámicocarbónico, mandélico, metansulfónico, etansulfónico, hidroxietansulfónico, benecensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexansul-

fámico, salicílico, p-aminosalicílico, 2-fenoxibenzoico y 2-acetoxibenzoico; sales elaboradas con sacarina; sales de metal alcalino, como las sales de potasio y de sodio; sales de metal alcalino téreos, como las sales de magnesio y de calcio; sales formadas con ligandos orgánicos o inorgánicos, como las sales de amonio cuaternario.

- 5 Las sales apropiadas adicionales incluyen, pero no se limitan a: acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloruro, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amoníaco de 10 N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietilioduro y valeratos del compuesto.

La presente invención incluye prodrogas del compuesto. Las prodrogas incluyen, pero no se limitan a derivados funcionales de la buprenorfina que se convierten fácilmente *in vivo* en buprenorfina. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de prodrogas apropiados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

#### *Formas de dosificación transdérmicas*

- 20 Las formas de dosificación transdérmicas son formas de dosificación convenientes para entregar muchos diferentes agentes activos terapéuticamente efectivos, que incluyen, pero no se limitan a los analgésicos, como por ejemplo, los analgésicos opioides. Los analgésicos opioides típicos incluyen, pero no se limitan a fentanil, buprenorfina, etorfina y otros narcóticos de gran potencia. Las formas de dosificación transdérmicas son particularmente útiles para la liberación retardada y prolongada de agentes activos.

25 Las formas de dosificación transdérmicas pueden clasificarse en artículos de dosificación transdérmicos y composiciones de dosificación transdérmicas. El artículo de dosificación transdérmica más común es un sistema transdérmico impulsado por difusión ( parche transdérmico), usando tanto un depósito líquido como un sistema de matriz con la droga en el adhesivo. Las composiciones de dosificación transdérmicas incluyen, pero no se limitan a geles tópicos, 30 lociones, ungüentos, sistemas y dispositivos transmucosales y sistemas de liberación iontopforéticos (difusión eléctrica). De preferencia, la forma transdérmica de dosificación es un parche transdérmico.

Las formas de dosificación de parche transdérmico, usados de acuerdo con la invención incluyen, de preferencia, una capa de soporte hecha de un material farmacéuticamente aceptable, impermeable a la buprenorfina. De preferencia, 35 la capa de soporte sirve como la cobertura protectora para la buprenorfina, y también puede proporcionar una función de refuerzo. Ejemplos de materiales apropiados para hacer la capa de soporte son películas de polietileno de baja y alta densidad, polipropileno, polivinilcloruro, poliuretano, poliésteres como polietilenftalato, películas de metal, laminados de películas de metal con películas de los polímeros apropiados, géneros textiles, si es que los componentes del depósito no pueden penetrar el género debido a sus propiedades físicas, y otros similares. Los materiales usados 40 para la capa de soporte son, de preferencia, laminados de dichas películas de polímeros con una lámina de metal como el film aluminio. La capa de soporte puede ser de cualquier grosor apropiado para proporcionar las funciones protectoras y de refuerzo deseadas. Un grosor apropiado será de alrededor de 10 a alrededor de 200 micrones. Los materiales y grosor deseables serán obvios para el profesional capacitado.

45 En ciertas realizaciones preferidas, las formas de dosificación transdérmicas usadas de acuerdo con la invención contienen una capa de matriz del polímero farmacológica o biológicamente aceptable. Generalmente, los polímeros usados para formar la matriz del polímero son aquellos capaces de formar delgadas paredes o recubrimientos a través de los cuales pueden pasar productos farmacéuticos a una tasa controlada. Una lista no limitante de ejemplos de materiales para su inclusión en la matriz del polímero incluyen polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, 50 copolímeros de etileno/etilacrilato, copolímeros de etilenvinil acetato, siliconas, gomas, polímeros sintéticos tipo goma homo-, co- o de bloque, ésteres poliacrílicos y copolímeros de los mismos, poliuretanos, poliisobutileno, polietileno clorado, polivinilcloruro, copolímero de vinilcloruro-vinilacetato, polímero de polimetacrilato (hidrogel), cloruro de polivinilideno, polietilenterftalato, copolímero de alcohol de etilen-vinílico, compolímero de etilen-viniloxietanol, siliconas que incluyen copolímeros de silicona como copolímeros polisiloxano-polimetacrilato, polímeros de celulosa 55 (por ejemplo etilcelulosa y ésteres de celulosa), policarbonatos, politetrafluoroetileno y mezclas de los mismos. Ejemplos de materiales para su inclusión en la capa de la matriz del polímero son elastómeros de silicona de estructuras generales de polidimetilsiloxano (por ejemplo polímeros de silicona). Los polímeros de silicona preferidos son reticulados y son farmacéutica o biológicamente aceptables. Otros materiales preferidos para su inclusión en la capa de la matriz de polímeros incluyen: polímeros de silicona que son copolímeros reticulables que tienen unidades de 60 dimetil y/o dimetilvinil solaxano que pueden ser reticulados usando un catalizador de peróxido apropiado. También son preferidos los polímeros que consisten en copolímeros de bloque basados en estireno y 1,3-dienos (particularmente copolímeros lineales de bloque estireno-isopreno de copolímeros de bloque estireno-butadieno, poliisobutilenos, polímeros basados en acrilato y/o metacrilato).

65 La capa de la matriz del polímero puede incluir opcionalmente un agente reticulado farmacéuticamente aceptable. Los agentes reticulados apropiados incluyen, por ejemplo, tetrapropoxi silano. Los sistemas de entrega transdérmicos usados de acuerdo con los métodos de la presente invención incluyen una capa adhesiva para adherir la forma de dosificación a la piel del paciente durante el periodo de administración deseado. Si la capa adhesiva de la forma de

## ES 2 295 929 T3

dosificación no logra proporcionar la adhesión durante el periodo deseado, es posible mantener contacto entre la forma de dosificación con la piel, por ejemplo, pegando la forma de dosificación a la piel del paciente con una cinta adhesiva, por ejemplo, cinta quirúrgica.

5 La capa adhesiva incluye preferentemente el uso de cualquier adhesivo conocido en la técnica que sea farmacéuticamente compatible con la forma de dosificación y preferentemente hipoalergénico, como polímeros adhesivos poliacrílicos, copolímeros de acrilatos (por ejemplo poliacrilatos) y polímeros adhesivos de poliisobutileno. En otras realizaciones preferidas de la invención, el adhesivo es un adhesivo de contacto hipoalergénico y sensible a la presión.

10 Las formas de dosis transdérmicas que pueden usarse de acuerdo con la presente invención pueden incluir opcionalmente un agente para favorecer la permeación. Los agentes para aumentar la permeación son compuestos que promueven la penetración y/o absorción de buprenorfina a través de la piel y en la corriente sanguínea del paciente. Una lista no limitante de agentes para aumentar la permeación incluyen polietilenglicoles, surfactantes y similares.

15 De manera alternativa, la permeación de buprenorfina puede aumentarse mediante la oclusión de la forma de dosificación luego de la aplicación en el sitio de interés en el paciente con, por ejemplo un vendaje oclusivo. La permeación también puede aumentarse al remover el vello del sitio de aplicación mediante, recorte, afeitada o el uso de un agente depilatorio. Otro favorecedor de permeación es el calor. Se piensa que la permeación puede aumentarse a través de, entre otras cosas, el uso de una forma de calor por irradiación como una lámpara infrarroja en el sitio de 20 aplicación durante la aplicación de la forma de dosificación transdérmica. Otros medios de aumentar la permeación de buprenorfina, como el uso de medios ionoforéticos, también se contempla que estén dentro del ámbito de la presente invención.

25 Una forma de dosificación transdérmica preferida que puede usarse de acuerdo con la presente invención incluye una capa de soporte impermeable hecha, por ejemplo, de poliéster, una capa adhesiva hecha, por ejemplo, de un poliacrilato y una matriz que contiene la buprenorfina y otros coadyudantes farmacéuticos de interés como suavizantes, aumentadores de permeabilidad, agentes de viscosidad y similares.

30 El agente activo, buprenorfina, puede incluirse en el dispositivo en el depósito de droga, matriz de droga o capa droga/adhesiva. Esta área del parche y la cantidad de agente activo por unidad de área determina la dosis límite, como lo puede determinar fácilmente una persona con habilidad común en la técnica.

35 Ciertos sistemas de entrega transdérmicos preferidos también incluyen un agente suavizante en el depósito o matriz. Los agentes suavizantes apropiados incluyen alcoholes de alto número de átomos de carbono como dodecanol, undecanol, octanol, ésteres de ácidos carboxílicos donde el componente de alcohol puede ser también un alcohol polietoxilado, diésteres de ácidos dicarboxílicos como di-n-butiladiapato y triglicéridos, particularmente triglicéridos de cadena media de ácidos capríficos/cápricos o aceite de coco. Otros ejemplos de suavizantes apropiados son, por ejemplo, alcoholes multivalentes como glicerol y 1,2-propanediol así como también suavizantes como ácido levulínico y ácido caprífico que también pueden esterificarse mediante polietilenglicoles.

40 En los sistemas de entrega transdérmicos de la presente invención, también puede incluirse un solvente de buprenorfina. Preferentemente, el solvente disuelve la buprenorfina en un grado suficiente para evitar de esa forma la completa formación de sal. Una lista no limitante de solventes apropiados incluye aquellos con al menos un grupo acídico. Particularmente apropiados son los monoésteres de ácidos dicarboxílicos como monometilglutarato y mono-45 metiladipato.

50 Otros componentes farmacéuticamente aceptables que pueden incluirse en el depósito o matriz incluyen solventes, por ejemplo, alcoholes como isopropanol; agentes para aumentar la permeación como aquellos descritos anteriormente; y agentes que otorgan viscosidad como derivados de celulosa, gomas naturales o sintéticas como goma guar y similares.

55 En realizaciones preferidas, la forma de dosificación transdérmica incluye una capa removible que protege de la liberación. La capa protectora removible se retira previo a su aplicación y puede consistir en el material usado para la capa de soporte descrita anteriormente, tratado para que sea removible, por ejemplo, mediante un tratamiento de silicona. Otras capas protectoras removibles, por ejemplo, son papeles tratados por poliletra-fluoroetileno, alofano, polivinilcloruro, y similares. Generalmente, la capa protectora removible está en contacto con la capa adhesiva y proporciona un medio conveniente para mantener la integridad de la capa adhesiva hasta el momento de aplicación deseado.

60 La composición de la forma de dosificación transdérmica usada de acuerdo con la invención, y el tipo de dispositivo usado, no se consideran críticos para el método de la invención, siempre que el dispositivo entregue el agente activo, por ejemplo, buprenorfina, por el periodo deseado y a la tasa de flujo deseada, es decir, la tasa o penetración del agente activo a través de la piel de un individuo desde la forma de dosificación transdérmica.

65 Ciertas formas de dosificación transdérmicas preferidas para su uso de acuerdo con la presente invención se describen en la Patente U.S. No. 5.240.711 de Hille, *et al*; (asignada a LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co.). Tales sistemas de entrega transdérmicos de buprenorfina pueden ser una compresa laminada que tiene una capa de soporte impermeable que contiene buprenorfina y opcionalmente, un aumentador de permeación y un adhesivo sensible a la

presión. Una forma de dosificación transdérmica preferida de acuerdo con la Patente U.S. No. 5.240.711 incluye: (i) una capa de soporte de poliéster, que es impermeable a la buprenorfina; (ii) una capa adhesiva de poliacrilato, (iii) una capa de poliéster separadora; y (iv) una matriz que contiene buprenorfina o una sal de la misma, un solvente para la buprenorfina, un suavizante y un adhesivo de poliacrilato. El solvente de buprenorfina puede o no estar presente en la formulación final. Preferentemente, la matriz incluye alrededor de 10 hasta alrededor de 95% (en peso) de material polimérico, alrededor de 0,1 hasta alrededor de 40% (en peso) de suavizante y alrededor de 0,1 hasta alrededor de 30% (en peso) de buprenorfina. Un solvente para la base de buprenorfina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede incluirse de alrededor de 0,1 hasta alrededor de 30% (en peso).

Las formas de dosificación de la presente invención pueden incluir uno o más agentes inactivantes. El término “agente inactivante” se refiere a un compuesto que inactiva o reticula el agente activo para disminuir el potencial abuso de la forma de dosificación transdérmica. Ejemplos no limitantes de agentes inactivantes incluyen, pero no se limitan a, agentes polimerizantes, foto-iniciadores y formalina. Ejemplos de agentes de reticulado y polimerizantes incluyen diisocianatos, peróxidos, diimidas, dioles, trioles, epóxidos, cianoacrilatos y monómeros activados por UV.

Cualquier aditivo apropiado, agentes inactivantes y formas de dosificación que son conocidos en la técnica también pueden usarse en combinación con el método de la invención.

En una realización preferida, el método de la presente invención se usa para tratar síntomas de abstinencia en la mujer embarazada con dependencia a drogas. En otra realización preferida, el método de la presente invención se usa para prevenir síntomas de abstinencia en el recién nacido por medio del tratamiento de la mujer embarazada con dependencia.

El método de la presente invención comprende preferentemente administrar buprenorfina en una manera que alcance un aumento gradual en la concentración plasmática de buprenorfina en el paciente. En una realización preferida, el perfil plasmático alcanzado por el método de la presente invención puede describirse como sigue: la concentración plasmática media de buprenorfina luego de la administración de la titulación inicial de dos parches de buprenorfina de 20 mg, resulta en aproximadamente 800 pg/ml.

Las preparaciones tópicas usualmente contienen un agente de suspensión y opcionalmente un agente antiespuma. Tales preparaciones tópicas pueden ser líquidos para empapar, soluciones alcohólicas, limpiadores tópicos, cremas de limpieza, geles para la piel, lociones para la piel y formulaciones de champús en crema o en gel (incluyendo, pero no limitado a soluciones acuosas y suspensiones).

Alternativamente, la buprenorfina puede administrarse en forma de un sistema de entrega de liposomas como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares que pueden ser incluidas en el artículo transdérmico o composición transdérmica. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

La forma de dosificación transdérmica puede formularse mediante cualquier método conocido en la técnica y puede administrarse según es sugerido. Tales formulaciones se describen en las Patentes U.S. 4.806.341; 5.240.711; y 5.968.547.

#### *Administración*

Las formas de dosificación unitaria se administran a una mujer embarazada que sufre de, o para prevenir el síndrome de abstinencia a opiáceos. Las formas de dosificación unitaria de la presente invención pueden administrarse en un régimen de dosificación definido para alcanzar una actividad óptima mientras se reduce la incidencia de cualquier toxicidad potencial. Por ejemplo, el método involucra la administración al paciente de una cantidad efectiva de buprenorfina en un régimen de dosificación que comprende una serie de formas de dosificación transdérmicas, que proporcionan una concentración de aproximadamente 800 pg/ml de buprenorfina.

El régimen de dosificación comprende varios períodos discretos de dosificación. Un periodo de dosificación es el tiempo durante el cual una de las formas de dosificación transdérmica en la serie se administra al paciente y el régimen de dosificación consistirá en un periodo de dosificación por separado para la administración de cada forma de dosificación transdérmica en las series. Así, por ejemplo, la primera forma de dosificación transdérmica en la serie puede ser usada por el paciente por hasta 5 días, preferentemente alrededor de 2 días consecutivos. Luego de la remoción, la segunda forma de dosificación puede entonces ser usada por el paciente por otro periodo, preferentemente hasta 5 días, con mayor preferencia alrededor de 2 días consecutivos y a partir de entonces, la tercera dosis puede usarse por el paciente al menos por otros 2 días. En una realización preferida, el periodo total de tratamiento del régimen de dosificación es de seis días, hasta que se alcanza la dosis deseada. Esta dosis puede entonces mantenerse indefinidamente. Si se necesita un aumento en la dosificación, entonces la dosificación puede aumentarse en intervalos apropiados, por ejemplo, cada tres a siete días.

En una realización específica, el régimen de dosificación empieza tan pronto como se descubre el potencial síndrome de abstinencia a opiáceos. En una realización, la forma de dosificación inicial empieza con 5 mg de buprenorfina por 2 días, seguido por 5 mg por 2 días, luego 10 mg por al menos 2 días, preferentemente no más de alrededor de 10 días, con mayor preferencia no más de alrededor de 7 días. En otra realización, el régimen se escala en un programa

- Q2 (“dos-día”) de manera que el paciente está con 20 mg total a los 6 días después de iniciado el tratamiento. En otra realización adicional, se pueden administrar dosificaciones posteriores ya sea con la misma dosis o dosis más altas de buprenorfina, según lo necesite el paciente. Si se alcanza un nivel plasmático propuesto con la combinación inicial de parches, el régimen de tratamiento puede administrarse de manera continua por un periodo indefinido de tiempo, 5 cambiando los parches con una frecuencia que se extiende desde alrededor de cada 2 días hasta alrededor de cada 7 días o semanalmente, según se necesite. En caso de que el paciente necesite un nivel plasmático más alto de buprenorfina y es aprobado por un médico con conocimiento general, lo anterior puede lograrse administrando un parche único con una dosis más alta o múltiples parches que juntos comprendan una dosis más alta. Por ejemplo, 2-4 BTDS 20, o múltiples BTDS 30 ó 40 podrían administrarse al paciente al mismo tiempo.
- 10 La dosificación de buprenorfina puede variar de acuerdo a una variedad de factores como estados de enfermedad subyacentes, la condición de la persona, peso y edad. El intervalo predefinido de dosificación o régimen se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen especie, edad, peso y condición médica del paciente; la severidad de la condición a tratar; el sistema de entrega transdérmica seleccionado; y la forma particular de buprenorfina usada.
- 15 A la vista de esta divulgación, un médico o veterinario con conocimientos generales podrá fácilmente determinar o prescribir la cantidad efectiva de la droga necesitada para prevenir, contrarrestar o parar el progreso de la condición. La óptima precisión para alcanzar concentraciones de droga dentro del rango que proporciona eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de la droga a sitios propuestos. Lo anterior involucra una consideración de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de una droga.
- 20 La composición o forma de dosificación de la invención, cuando se administre como una forma de dosificación transdérmica, puede aplicarse en cualquier parte del cuerpo según lo determine una persona con conocimientos generales en la técnica. Por ejemplo, la composición o forma de dosificación puede colocarse en el brazo, tronco o pecho del paciente. En la realización preferida para una mujer embarazada, la ubicación es preferentemente en la parte superior del brazo o la espalda. Preferentemente, las dosis repetidas no se administran siempre en el mismo sitio, sino en lugares diferentes. Por ejemplo, cada colocación podría rotarse por diferentes áreas, permitiendo que transcurra 1 mes antes de utilizar la misma ubicación.
- 25 Generalmente, las preparaciones tópicas contienen desde alrededor de 0,01 hasta alrededor de 100% en peso y preferentemente desde alrededor de 3 hasta alrededor de 80% en peso del compuesto, basado en el 100% del peso total de la preparación tópica. Generalmente, las formas de dosificación transdérmicas contienen desde alrededor de 0,01 hasta alrededor de 100% en peso y preferentemente desde alrededor de 3 hasta alrededor de 50% en peso del compuesto, basado en el 100% del peso total de la formulación de buprenorfina en la forma de dosificación.
- 30 Las formas de dosificación usadas en el método de la presente invención pueden administrarse solas o en combinación con otros agentes activos. Para el tratamiento en combinación con más de un agente activo, donde los agentes activos están en formulaciones para dosificación separadas, los agentes activos pueden administrarse concurrentemente, o cada uno puede administrarse separadamente en tiempos espaciados. La cantidad a dosificar se puede ajustar cuando se combina con otros agentes activos, según se describe arriba, para alcanzar los efectos deseados. De manera 35 alternativa, las formas de dosificación unitaria de estos diferentes agentes activos pueden optimizarse independientemente y combinarse para alcanzar resultados sinérgicos donde la patología se reduce más de lo que lo haría si se usara el agente activo por sí solo.
- 40 En un ejemplo de realización, los pacientes son mujeres embarazadas adictas a opiáceos en terapia estable de mantención con metadona. Cada paciente recibe BTDS 5 por 3 días además de su dosis habitual de metadona. En el 3r. día, luego de no observar dificultades, el médico retira su BTDS 5 y lo remplaza con BTDS 10 por 3 días mientras disminuye su metadona en 25%. En el 6o. día, luego de no observar dificultades, el médico retira su BTDS 10 y lo remplaza con BTDS 20 por 3 días mientras disminuye su metadona en otro 25%. En el 9o. día, luego de no observar dificultades, su médico agrega un segundo BTDS 20 y disminuye su metadona a 10% de la dosis original. En el día 45 11o., luego de no observar dificultades, el médico descontinúa su metadona y le administra dos BTDS 20 aplicadas una vez a la semana por el resto del embarazo. No es necesario ningún tratamiento preventivo para el bebé.
- 45 *Kits*
- 50 La presente invención proporciona además una realización donde los componentes para llevar a la práctica la invención, pueden proporcionarse de manera conveniente en una forma de kit. En su realización más simple, un kit de la invención proporciona un número establecido de parches de buprenorfina en dosis establecidas donde las dosificaciones están establecidas según las necesidades del paciente. Por ejemplo, un kit para comenzar podría proporcionar dosificaciones de escalamiento de la dosificación total hasta 20 mg por un periodo de 6 días. En una realización preferida, el kit contendrá parches de buprenorfina de 2-5 mg. y 1-10 mg, totalizando 20 mg en un periodo de 6 días. Un kit para largo plazo incluirá los parches de dosificación posteriores que pueden incluir las dosificaciones apropiadas para tratar al paciente particular. Estos pueden incluir parches de 5, 10, 20, 30 ó 40 mg. En una realización preferida, el kit contendrá además parches para disminuir el régimen de dosificación. De manera alternativa, un kit de disminución subsecuente puede proporcionarse para disminuir las dosificaciones previo a dar a luz. Las instrucciones impresas sobre como aplicar el parche, el almacenamiento de la unidad y detalles del régimen del tratamiento también se incluyen en todos los kits.

## ES 2 295 929 T3

Preferentemente, un kit de la invención incluye instrucciones impresas y en el envase para su uso, por ejemplo, en el envase o en un inserto del envase. Los parches de buprenorfina dentro del kit pueden estar codificados (es decir, color, numérico por día o numérico por dosis, etc.) para el paciente. Por ejemplo, las instrucciones impresas pueden describir el uso del régimen de dosificación para tratar o prevenir diarrea u otras condiciones o desórdenes gastrointestinales.

5

En una realización adicional, el kit incluirá un contenedor o dispositivo de desecho para desechar los parches de buprenorfina usados. Cualquiera de dichos contenedores o dispositivos conocidos en la técnica pueden usarse para prevenir o limitar el potencial abuso de la droga del parche. Según se usa en la presente, el término contenedor tiene su más amplio significado, es decir, cualquier receptáculo para contener material.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

### REIVINDICACIONES

- 5        1. Uso de una cantidad efectiva de buprenorfina para la producción de una forma de dosificación transdérmica para tratar el síndrome de abstinencia o supresión en un paciente dependiente de drogas o tolerante a opioides con necesidad de dicho tratamiento, donde el paciente es una mujer embarazada.
- 10      2. Uso según la reivindicación 1, en el que la mujer embarazada es adicta a un opiáceo.
- 10      3. Uso según las reivindicaciones 1 y 2, en el que el tratamiento comprende:
- 15      (a) administrar a dicho paciente una primera forma de dosificación transdérmica que contiene buprenorfina durante un primer periodo de dosificación que no es mayor de alrededor de 5 días;
- 15      (b) administrar a dicho paciente una segunda forma de dosificación transdérmica que contiene buprenorfina durante un segundo periodo de dosificación que no es mayor de alrededor de 5 días, donde la segunda forma de dosificación comprende la misma dosificación o una dosificación mayor de buprenorfina que la primera forma de dosificación; y
- 20      (c) administrar a dicho paciente una tercera forma de dosificación transdérmica que contiene buprenorfina durante un tercer periodo de dosificación durante al menos 2 días, donde la tercera forma de dosificación comprende una dosificación mayor de buprenorfina que la segunda forma de dosificación.
- 25      4. Uso según la reivindicación 3, donde el régimen de dosificación resulta en un perfil plasmático de buprenorfina donde la concentración plasmática media de buprenorfina después de la administración de la tercera forma de dosificación es alrededor de 800 pg/ml.
- 30      5. Uso según la reivindicación 3, para la producción de un kit que comprende una primera, segunda y tercera forma de dosificación transdérmica que contiene las cantidades de buprenorfina que se establecen en la siguiente tabla:

Primera (mg)	Segunda (mg)	Tercera (mg)
5	5	10
5	10	10
5	10	20
10	10	20
10	20	20

- 35      6. Uso según la reivindicación 3, donde el tratamiento comprende además períodos de dosificación subsiguientes prolongados con formas de dosificación subsiguientes durante un periodo de tiempo dado según lo necesite el paciente para alcanzar el alivio deseado de la supresión o abstinencia a la dependencia o tolerancia a la droga.
- 50      7. Uso según la reivindicación 6, donde las formas de dosificación subsiguientes comprenden 10 mg de buprenorfina, 20 mg de buprenorfina, 30 mg de buprenorfina o 40 mg. de buprenorfina.
- 55      8. Uso según la reivindicación 6, donde las formas de dosificación subsiguientes se reemplazan cada 7 días.
- 55      9. Uso según la reivindicación 6, que además comprende formas de dosificación subsiguientes para disminuir la dosificación una vez que los síntomas de abstinencia se disipan.
- 60      10. Uso según la reivindicación 6, donde el régimen de dosificación resulta en un perfil plasmático de buprenorfina donde la concentración plasmática media de buprenorfina, después de la administración de la forma de dosificación subsiguiente es alrededor de 800 pg/ml.
- 65      11. Uso según las reivindicaciones 1 a 10, donde dicha forma de dosificación transdérmica se selecciona del grupo que consiste en un gel tópico, una loción, un ungüento, un sistema transmucosal, un dispositivo transmucosal y un sistema de entrega iontoforético.

## ES 2 295 929 T3

12. Kit que comprende una primera, segunda y tercera forma de dosificación transdérmica que contiene las cantidades de buprenorfina que se detallan en la tabla siguiente:

	<b>Primera (mg)</b>	<b>Segunda (mg)</b>	<b>Tercera (mg)</b>
5	5	5	10
10	5	10	10
15	10	10	20
20	10	20	20

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65