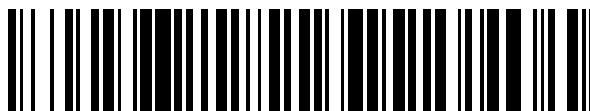


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 570**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2013** **PCT/IB2013/000746**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013** **WO13156850**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2013** **E 13722059 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018** **EP 2844236**

54 Título: **Sistemas y procedimientos para tratar o prevenir una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides**

30 Prioridad:

17.04.2012 US 201261625361 P

19.07.2012 US 201261673613 P

13.08.2012 US 201261682651 P

12.12.2012 US 201261736299 P

15.03.2013 US 201361791338 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.06.2019

73 Titular/es:

PURDUE PHARMA LP (100.0%)
One Stamford Fórum, 201 Tresser Boulevard
Stamford, CT 06901-3431, US

72 Inventor/es:

HUMMEL, MICHELE;
KYLE, DONALD, J.;
LAUTERMILCH, NATHAN y
WHITESIDE, GARTH

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 716 570 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

Sistemas y procedimientos para tratar o prevenir una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides

5 Campo de la invención

La invención está dirigida a los sistemas y usos en los procedimientos para tratar o prevenir una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides.

10 Antecedentes de la invención

Los opioides endógenos se encuentran en el cuerpo y están relacionados con una variedad de funciones homeostáticas y control del movimiento. Los receptores regulados por los opioides endógenos incluyen los receptores delta (δ), receptores kappa (κ) y receptores mu (μ), los cuales se encuentran ubicados en el cerebro y el sistema nervioso periférico y juegan un papel en la analgesia. De estos receptores, los receptores mu (μ) se encuentran ubicados en el tracto gastrointestinal humano en las neuronas mientéricas y de la submucosa y en las células inmunes de la lámina propia y tienen un papel en la función gastrointestinal.

Los opioides exógenos, tales como morfina, oxicodona, hidrocodona, buprenorfina y fentanilo, son comúnmente prescritos para tratar tanto el dolor agudo como crónico, ya que su acción sobre los receptores opioides puede proporcionar una analgesia efectiva. Sin embargo, respecto de los receptores mu (μ), el efecto estimulante que los opioides endógenos tienen en estos receptores puede causar una respuesta farmacodinámica adversa incluyendo una disfunción intestinal, que puede ser manifestada, p. ej., por una disminución en la motilidad gástrica, retraso de la evacuación gástrica, estreñimiento, meteorismo y espasmos. Otras respuestas farmacodinámicas adversas asociadas con el tratamiento con opioides incluyen náuseas, vómito, somnolencia, mareos, depresión respiratoria, dolor de cabeza, sequedad de boca, sedación, sudoración, astenia, hipotensión, disforia, síndrome confusional, miosis, prurito, urticaria, retención urinaria, hiperalgesia, alodinia, tolerancia y dependencia física.

Las respuestas farmacodinámicas adversas inducidas por opioides en pacientes que reciben tratamiento opioide para el control del dolor pueden ser particularmente problemáticas, ya que estos pacientes ya están tratando de controlar el dolor grave, y la incomodidad añadida de los efectos secundarios colaterales puede sumarse a su padecimiento. En algunos casos, los efectos secundarios pueden ser tan extremos que el paciente prefiere suspender el uso del opioide antes que continuar sufriendo con tales efectos secundarios.

En el caso de la disfunción intestinal inducida por opioides, los tratamientos actuales incluyen la administración de laxantes, antagonistas opioides y agentes procinéticos. Sin embargo, todos estos tratamientos no están libres de riesgo. Los laxantes, tales como bisacodilo, y psilio, tienen una larga historia en temas de seguridad y eficacia, y pueden presentar efectos secundarios graves tales como deshidratación y obstrucción intestinal. Los antagonistas opioides, como la naloxona y naltrexona, pueden revertir el efecto analgésico deseado de los opioides mientras actúan suprimiendo los receptores que causan la disfunción intestinal. Los agentes procinéticos, tales como la metoclopramida, pueden mejorar la motilidad gastrointestinal, pero están asociados con efectos extrapiramidales, tales como reacciones distónicas agudas, pseudoparkinsonismo o acatisia.

Todavía existe la necesidad en la técnica de una composición y procedimiento para prevenir o tratar una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioide que minimice los problemas de los actuales protocolos de tratamiento.

El documento WO 96/02251 A1 se refiere a un procedimiento para mejorar selectivamente la potencia analgésica de la morfina y otros agonistas opioides que actúan bimodalmente y son usados clínicamente, y para atenuar simultáneamente el desarrollo de tolerancia, dependencia física y otros efectos secundarios indeseables causados por la administración crónica de dichos agonistas opioides que actúan bimodalmente y que comprenden la administración conjunta de un agonista opioide que actúa bimodalmente y que activa tanto las funciones inhibitorias como las excitatorias, mediadas por el receptor opioide, de las neuronas en las rutas nociceptivas (del dolor) del sistema nervioso y un antagonista del receptor opioide que selectivamente activa los efectos secundarios mediados por el receptor opioide excitatorio. El documento WO 96/02251 A1 también se refiere a un procedimiento para usar los antagonistas de receptor opioide solos para bloquear los efectos secundarios excitatorios indeseables de los agonistas opioides endógenos que actúan bimodalmente y que pueden resultar marcadamente elevados durante el dolor crónico. El documento WO 96/02251 A1 además se refiere a un procedimiento de un tratamiento a largo plazo para adictos al alcohol, cocaína y opiáceos desintoxicados previamente que utilizan dichos antagonistas de receptor opioide, ya sean solos o en combinación con bajas dosis de metadona, para impedir la dependencia física prolongada, y para composiciones que comprenden un antagonista de receptor opioide excitatorio de la invención y un agonista opioide que actúa bimodalmente.

El documento EP 1 958 621 A2 se refiere al uso de un agonista de receptor opiode en cantidades de microdosis para reducir o eliminar los síntomas de retirada asociados con la interrupción del uso de fármacos. La dosificación del agonista se reduce a lo largo de un periodo de tiempo prolongado.

El documento WO 2005/011579 A2 describe regímenes de dosificación de buprenorfina para tratar el síndrome de abstinencia o retirada en una paciente que se encuentra embarazada con farmacodependencia o tolerancia a opiáceos. El procedimiento incluye tratar el síndrome de abstinencia o retirada del paciente mediante la administración transdérmica de una cantidad de buprenorfina efectiva en la reducción de los síntomas de retirada. Por ejemplo, una primera forma farmacéutica transdérmica que contiene buprenorfina puede administrarse durante un primer período de administración no superior a alrededor de 5 días; una segunda forma farmacéutica transdérmica que contiene buprenorfina durante un segundo período de administración no superior a alrededor de 5 días, con la segunda forma farmacéutica que comprende la misma o mayor dosificación de buprenorfina en comparación a la primera forma farmacéutica; una tercera forma farmacéutica transdérmica que contiene buprenorfina para un período de administración que es de al menos 2 días, con la tercera forma farmacéutica que comprende la misma o una dosificación mayor de buprenorfina que la segunda forma farmacéutica.

En el documento WO 2004/054554 A1 un régimen de dosificación de buprenorfina logra el alivio de dolor en episodios dolorosos debidos a la anemia drepanocítica. El régimen de dosificación comprende la administración a un paciente que necesita alivio de dolor debido a anemia drepanocítica de, al menos, un parche transdérmico (BTDS, siglas en inglés de Sistema transdérmico de buprenorfina). Alternativamente, el régimen de dosificación comprende la administración al paciente de (1) una primera forma farmacéutica transdérmica que contiene buprenorfina para un período de administración; (2) la administración al paciente de una segunda forma farmacéutica transdérmica que contiene buprenorfina, donde la segunda forma farmacéutica comprende la misma dosificación de buprenorfina que, o una dosificación mayor de buprenorfina que, la primera forma farmacéutica; y (3) la administración al paciente de una tercera forma farmacéutica que contiene buprenorfina para un tercer período de administración, donde la tercera forma farmacéutica comprende una dosificación de buprenorfina mayor que la segunda forma farmacéutica.

Objetivos y resumen

Es un objetivo de ciertas realizaciones de la invención proporcionar procedimientos de tratamiento o prevención de una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides.

Es un objetivo de ciertas realizaciones de la invención proporcionar procedimientos de tratamiento o prevención de una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides en un paciente con tratamiento crónico con opioides.

Es un objetivo de ciertas realizaciones de la invención proporcionar procedimientos de tratamiento o prevención de una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides en un paciente que no ha recibido tratamiento previo con opioides.

Es un objetivo de ciertas realizaciones de la invención proporcionar procedimientos de tratamiento o prevención de una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides resultante de la administración de un opiode con un $E_{\text{máx}}$ mayor que alrededor del 25 %.

Es un objetivo de ciertas realizaciones de la invención proporcionar procedimientos de tratamiento o prevención de una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides que comprende administrar buprenorfina a un paciente en necesidad de la misma.

Es un objetivo de ciertas realizaciones de la invención proporcionar composiciones farmacéuticas para tratar o prevenir una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides.

Es un objetivo de ciertas realizaciones de la invención proporcionar composiciones farmacéuticas para tratar o prevenir una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides en un paciente en tratamiento crónico con opioides.

Es un objetivo de ciertas realizaciones de la invención proporcionar composiciones farmacéuticas para tratar o prevenir una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides en un paciente que no ha recibido tratamiento previo con opioides.

Es un objetivo de ciertas realizaciones de la invención proporcionar composiciones farmacéuticas para tratar o prevenir una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides resultante de la administración de un opiode con un $E_{\text{máx}}$ mayor que alrededor del 25 %.

Es un objetivo de ciertas realizaciones de la invención proporcionar composiciones que comprenden buprenorfina para tratar o prevenir una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides a un paciente en necesidad de la misma.

5 Es un objetivo de ciertas realizaciones de la invención proporcionar procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para tratar o prevenir una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides a un paciente en necesidad de la misma.

10 Los objetivos de la presente invención deben ser entendidos también como relacionados con los productos y usos en un procedimiento de tratamiento como se establece en el presente documento.

Los objetivos anteriores de la presente invención y otros pueden lograrse por la presente invención como se define en la reivindicación 1. La descripción relacionada con un procedimiento de tratamiento a través de la descripción completa de la invención se debe entender como relacionada con los usos y los usos limitados por el producto en un procedimiento de tratamiento como se establece en el presente documento.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a un procedimiento de tratamiento o prevención de una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides que comprende administrar a un paciente en administración crónica de un opioide con un $E_{\text{máx}}$ mayor que alrededor de 25 %, una cantidad efectiva de buprenorfina para tratar o prevenir la respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides.

25 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a un procedimiento de tratamiento o prevención de una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides que comprende administrar a un paciente que no ha recibido tratamiento previo con opioides un opioide con un $E_{\text{máx}}$ mayor que alrededor de 25 %, y una cantidad efectiva de buprenorfina para tratar la respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides.

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a un procedimiento de tratamiento o prevención de una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides que comprende administrar concomitantemente a un paciente que lo necesita (i) una cantidad efectiva de buprenorfina para tratar o prevenir una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides y (ii) otro opioide.

30 Al describir la presente invención, los siguientes términos serán utilizados como se indica a continuación. Como se usa en el presente documento, las formas singulares «un», «una» y «el/la» incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De esta manera, por ejemplo, la referencia a «un opioide» incluye un único opioide así como también una mezcla de dos o más opioides diferentes.

35 Como se usa en el presente documento, el término «terapéuticamente efectivo» se refiere a la cantidad de fármaco o a la tasa de administración del fármaco necesaria para producir un resultado terapéutico deseado.

40 Como se usa en el presente documento, el término «profilácticamente efectivo» se refiere a la cantidad de fármaco o a la tasa de administración del fármaco necesaria para producir el resultado preventivo deseado.

El término «paciente» significa un sujeto, particularmente un humano, que ha presentado una manifestación clínica de un síntoma o síntomas particulares sugiriendo la necesidad de tratamiento, quien es tratado preventivamente o profilácticamente para una afección, o quien ha sido diagnosticado con una afección a ser tratada. El término «sujeto» es inclusivo de la definición del término «paciente» y no excluye individuos que son completamente normales en todos los aspectos o con respecto a una afección particular.

45 Como se usa aquí, la expresión «paciente en necesidad del/la mismo/a» se refiere a un paciente que experimenta una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides tal como, pero sin limitarse a, disfunción intestinal, náuseas, vómito, somnolencia, mareos, depresión respiratoria, dolor de cabeza, sequedad de boca, sedación, sudoración, astenia, hipotensión, disforia, síndrome confusional, miosis, prurito, urticaria, retención urinaria, hiperalgesia, alodinia, tolerancia y dependencia física.

50 Las «sales farmacéuticamente aceptables» incluyen, pero no se limitan a, sales ácidas inorgánicas tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y similares; sales ácidas orgánicas tales como formato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos tales como metansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato y similares; sales de aminoácidos tales como arginato, asparaginato, glutamato y similares; sales metálicas tales como sales de sodio, sales de potasio, sales de cesio y similares; metales alcalinotérreos tales como sales de calcio, sales de magnesio y similares; y sales de aminas orgánicas tales como trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de disclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares.

60 El término «buprenorfina» significa la base libre de buprenorfina, y todas las sales, complejos, formas cristalinas, cocristales, hidratos, solvatos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables. En ciertas

realizaciones, la buprenorfina utilizada en la presente invención es base de buprenorfina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

El término «C_{máx}» representa la concentración plasmática máxima obtenida durante un intervalo de administración.

El término «biodisponibilidad» se define en los términos de la presente invención como la proporción relevante a la cual el fármaco (p. ej., oxicodona) es absorbido a partir de las formas farmacéuticas de la unidad. La biodisponibilidad también se refiere al AUC (es decir, el área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo).

La expresión «disfunción intestinal inducida por opioides» significa un síntoma asociado con el sistema digestivo, incluyendo el tracto gastrointestinal, causado o exacerbado por un opioide. Los síntomas incluyen, pero no se limitan a, estreñimiento, evacuación gástrica disminuida, calambres abdominales, espasmos, meteorismo, retraso en el tránsito gastrointestinal y formación de heces duras y secas.

El término «analgésico opioide» significa cualquier material que produzca un efecto analgésico por medio de la modulación de un receptor opioide, haya sido o no aprobado por alguna agencia gubernamental para dicho objetivo. El término incluye todas las formas farmacéuticas activas del analgésico opioide, incluyendo la forma de base libre del agente, y todas las sales, complejos, formas cristalinas, cocrystal, hidratos, solvatos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables, donde la forma es farmacéuticamente activa.

La expresión «respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides» significa un efecto secundario no deseado y experimentado por un paciente que recibe tratamiento con opioides para un efecto terapéutico deseado. Generalmente, el efecto deseado es analgesia. El efecto deseado también puede ser el tratamiento de diarrea, tos, ansiedad (p. ej., debido a dificultad respiratoria o disnea) y dependencia a opioides. Efectos secundarios no deseados asociados con el tratamiento con opioides incluyen disfunción intestinal, náuseas, vómito, somnolencia, mareos, depresión respiratoria, dolor de cabeza, sequedad de boca, sedación, sudoración, astenia, hipotensión, disforia, síndrome confusional, miosis, prurito, urticaria, retención urinaria, hiperalgesia, alodinia, tolerancia y dependencia física.

La expresión «respuesta farmacodinámica adversa inducida por un opioide restringido periféricamente» significa un efecto secundario no deseado mediado por el sistema nervioso no-central (p. ej., disfunción intestinal) experimentado por un paciente que recibe tratamiento con opioides periféricos para un efecto terapéutico deseado (p. ej., analgesia).

La expresión «analgésico opioide restringido periféricamente» significa cualquier material que produzca un efecto analgésico por medio de la modulación de los receptores opioides periféricos (haya sido o no aprobado por alguna agencia gubernamental para ese objetivo) y que no cruza o que no cruza significativamente la barrera hematoencefálica. La expresión incluye todas las formas farmacéuticas activas del analgésico opioide periféricamente restringido, incluyendo la forma de base libre del agente, y todas las sales, complejos, formas cristalinas, cocrystal, hidratos, solvatos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables, donde la forma es farmacéuticamente activa.

El término «concomitantemente» significa que una dosis de un agente es administrada antes del fin del intervalo de administración de otro agente. Por ejemplo, una dosis de un analgésico opioide con un intervalo de administración de 12 horas sería concomitantemente administrada con una dosis de buprenorfina administrada dentro de las 12 horas de la administración del opioide.

El término «E_{máx}» representa el máximo efecto sobre el μ GTP elicitado por un compuesto relativo (expresado como un %) al efecto elicitado por [D-Ala², N-metil-Phe⁴, Gly-ol⁵]-encefalina (también conocida como DAMGO), la cual es un agonista μ estándar. Generalmente, el valor del E_{máx} mide la eficacia de un compuesto para tratar o prevenir dolor o diarrea.

La expresión «que no ha recibido tratamiento previo con opioides» se refiere a pacientes que no han recibido analgésicos opioides diariamente.

El término «tolerante a opioides» significa pacientes que reciben analgésicos opioides constante y diariamente.

El término «primera administración» significa una única dosis al inicio del tratamiento a un individuo, paciente o sujeto sano, o a una población de individuos, población de pacientes o población de sujetos sanos.

El término «estado estacionario» significa que la cantidad del fármaco que llega al sistema es aproximadamente la misma que la cantidad de fármaco dejando el sistema. Así, en «estado estacionario» el cuerpo del paciente elimina el fármaco aproximadamente a la misma velocidad a la que el fármaco vuelve a estar disponible en el organismo del paciente a través de la absorción en el torrente sanguíneo.

Breve descripción de los dibujos

- Las Figuras 1A y 1B son representaciones gráficas de los resultados del Ejemplo 1.
 Las Figuras 2A y 2B son representaciones gráficas de los resultados del Ejemplo 2.
 5 Las Figuras 3A y 3B son representaciones gráficas de los resultados del Ejemplo 3.
 Las Figuras 4A y 4B son representaciones gráficas de los resultados del Ejemplo 4.
 Las Figuras 5A, 5B y 5C son representaciones gráficas de los resultados del Ejemplo 5.
 Las Figuras 6A, 6B y 6C son representaciones gráficas de los resultados del Ejemplo 6.
 Las Figuras 7A, 7B, 7C y 7D son representaciones gráficas de los resultados del Ejemplo 7.
 10 Las Figuras 8A, 8B, 8C y 8D son representaciones gráficas de los resultados del Ejemplo 8.
 Las Figuras 9A, 9B y 9C son representaciones gráficas de los resultados del Ejemplo 9.
 La Figura 10 es una representación gráfica de los resultados del Ejemplo 10.
 La Figura 11 es una representación gráfica de los resultados del Ejemplo 11.
 Las Figuras 12A y 12B son representaciones gráficas de los resultados del Ejemplo 12.
 15 Las Figuras 13A y 13B son representaciones gráficas de los resultados del Ejemplo 13.
 Las Figuras 14A y 14B son representaciones gráficas de los resultados del Ejemplo 14.
 La Figura 15 es una representación gráfica de los resultados del Ejemplo 15.
 La Figura 16 es una representación gráfica de los resultados del Ejemplo 16.
 Las Figuras 17A y 17B son representaciones gráficas de los resultados de los Ejemplos 17A y B.
 20 Las Figuras 18A y 18B son representaciones gráficas de los resultados del Ejemplo 18.
 Las Figuras 19A y 19B son representaciones gráficas de los resultados del Ejemplo 19.
 La Figura 20 es una representación gráfica de los resultados del Ejemplo 20.
 La Figura 21 es una representación gráfica de los resultados del Ejemplo 21.
 La Figura 22 es una representación gráfica de los resultados del Ejemplo 22.
 25 La Figura 23 es una representación gráfica de los resultados del Ejemplo 23.
 La Figura 24 es una representación gráfica de los resultados del Ejemplo 24.

Descripción detallada

- 30 La buprenorfina es usada comúnmente por sus propiedades analgésicas y es formulada, p. ej., en un parche transdérmico (Butrans®: sistema transdérmico de buprenorfina) para proporcionar 5 mcg/hora, 10 mcg/hora o 20 mcg/hora de buprenorfina. Butrans® está indicado para el control del dolor crónico de moderado a grave en pacientes que requieren un analgésico opioide de forma continua y en todo momento durante un largo período de tiempo. La información de prescripción establece que el evento adverso más común ($\geq 5\%$), informado
 35 sobre los pacientes en los ensayos clínicos, incluye estreñimiento. En virtud de la presente invención, la buprenorfina puede ser administrada a los pacientes en una dosis que tratará o prevendrá la disfunción intestinal inducida por opioides (p. ej., el estreñimiento inducido por opioides) u otras respuestas farmacodinámicas adversas inducidas por opioides.

- 40 En ciertas realizaciones, la respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides puede ser causada por la administración de un opioide sintético o aislado que es normalmente endógeno al paciente (p. ej., una endorfina o una encefalina). En otras realizaciones, la respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides puede ser inducida por la administración al paciente de un opioide que es exógeno al paciente (p. ej., oxicodona, morfina, codeína, oximorfona, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, tramadol o una sal de los
 45 mismos farmacéuticamente aceptable).

- En ciertas realizaciones, la respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides puede ser inducida por un opioide restringido periféricamente, p. ej., por la administración de un opioide exógeno restringido periféricamente al paciente por una vía adecuada (p. ej., por vía parenteral, por vía subcutánea o por vía
 50 intramuscular).

- Los analgésicos opioides restringidos periféricamente y usados en la presente invención (i) no cruzan la barrera hematoencefálica o (ii) no cruzan significativamente la barrera hematoencefálica (es decir, en una cantidad insuficiente para proporcionar un efecto farmacológico). El analgésico opioide utilizado en la presente invención
 55 puede ser restringido periféricamente debido a, p. ej., (i) tener una carga iónica (aniónica o catiónica), (ii) contener una amina cuaternaria, (iii) el tamaño molecular (p. ej., proteínas y péptidos) o (iv) ser un sustrato de p-glicoproteína.

- En ciertas realizaciones, el analgésico opioide restringido periféricamente es loperamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o frankefamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
 60

- Cuando el analgésico opioide restringido periféricamente es loperamida, el agente puede ser administrado por vía subcutánea, p. ej., en una cantidad desde alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg; desde alrededor de 0,5 mg/kg a alrededor de 5 mg/kg, o en una cantidad de alrededor de 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, o 4 mg/kg.
 65

La buprenorfina es administrada concomitantemente con otro opioide, y la buprenorfina sirve para prevenir, minimizar, inhibir, mejorar o revertir la respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides que de otra manera, podría estar asociada o ser causada por el otro opioide. El otro opioide es administrado en una cantidad efectiva para proporcionar un efecto analgésico.

5

Un paciente que reciba el tratamiento con buprenorfina de la presente invención puede ser que no haya recibido tratamiento previo con opioides. El paciente que no ha recibido tratamiento previo con opioides puede haber iniciado el tratamiento con el otro opioide antes del inicio del tratamiento con buprenorfina, o pueden haber iniciado el tratamiento con el otro opioide de forma concomitante con el inicio del tratamiento con buprenorfina.

10

En otras realizaciones, el tratamiento con buprenorfina puede ser iniciado antes del inicio del tratamiento con otro opioide para proporcionar un efecto profiláctico.

Alternativamente, a un paciente que recibe el tratamiento con buprenorfina de la presente invención, se le puede haber administrado de forma crónica otro opioide de modo que él o ella ahora sea tolerante a opioides.

15

El tratamiento con buprenorfina de la presente invención puede ser administrado después de que el paciente comience a presentar síntomas de una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides. Alternativamente, el tratamiento con buprenorfina de la presente invención puede ser administrado al paciente antes o al mismo tiempo de comenzar el tratamiento con el otro opioide para reducir o evitar los síntomas que de otra manera puedan ocurrir debido a la administración del otro opioide solo.

20

En ciertas realizaciones, el otro opioide que es administrado concomitantemente con el tratamiento de buprenorfina de la presente invención tiene un $E_{\text{máx}}$ mayor que alrededor de 25 %, mayor que alrededor de 40 %, mayor que alrededor de 50 %, mayor que alrededor de 60 %, mayor que alrededor de 70 %, mayor que alrededor de 80 %, o mayor que alrededor de 90 %.

25

La buprenorfina administrada en la presente invención puede ser seleccionada de entre la base de buprenorfina, sales, solvatos, polimorfos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

30

La buprenorfina usada de acuerdo con la presente invención puede ser administrada por la misma vía que el otro opioide. Por ejemplo, la buprenorfina y el otro opioide pueden ambos ser administrados por la misma vía seleccionada del grupo consistente en oral, transdérmica, sublingual, bucal, intranasal, rectal, subcutánea, intramuscular, intravenosa y parenteral.

35

En realizaciones alternativas, la buprenorfina usada de acuerdo con la presente invención puede ser administrada por una vía diferente a la del otro opioide. Por ejemplo, la buprenorfina y el otro opioide pueden ser administrados independientemente por vías diferentes seleccionadas del grupo consistente en oral, transdérmica, sublingual, bucal, intranasal, rectal, subcutánea, intramuscular, intravenosa y parenteral.

40

Ejemplos no limitantes de las vías de administración para la presente invención incluyen la buprenorfina transdérmica con el otro opioide administrado oralmente; buprenorfina transdérmica con el otro opioide administrado parenteralmente; buprenorfina transdérmica con el otro opioide administrado intranasalmente; buprenorfina transdérmica con el otro opioide administrado sublingualmente; y buprenorfina transdérmica con el otro opioide administrado transdérmicamente.

45

Otras vías de administración de la presente invención incluyen la buprenorfina sublingual con el otro opioide administrado oralmente; buprenorfina sublingual con el otro opioide administrado parenteralmente; buprenorfina sublingual con el otro opioide administrado intranasalmente; buprenorfina sublingual con el otro opioide administrado sublingualmente; y buprenorfina sublingual con el otro opioide administrado transdérmicamente.

50

Otras vías de administración de la presente invención incluyen buprenorfina oral con el otro opioide administrado oralmente; buprenorfina oral con el otro opioide administrado parenteralmente; buprenorfina oral con el otro opioide administrado intranasalmente; buprenorfina oral con el otro opioide administrado sublingualmente; y buprenorfina oral con el otro opioide administrado transdérmicamente.

55

Otras vías de administración de la presente invención incluyen buprenorfina parenteral con el otro opioide administrado oralmente; buprenorfina parenteral con el otro opioide administrado parenteralmente; buprenorfina parenteral con el otro opioide administrado intranasalmente; buprenorfina parenteral con el otro opioide administrado sublingualmente; y buprenorfina parenteral con el otro opioide administrado transdérmicamente.

60

En una realización, la buprenorfina es administrada en un sistema transdérmico para proporcionar, por ejemplo, un intervalo de administración de alrededor de 24 horas, un intervalo de administración de alrededor de 3 días, o un intervalo de administración de alrededor de 7 días. Butrans® es un parche transdérmico disponible con

65

una velocidad de administración de 5 mcg/hora, 10 mcg/hora y 20 mcg/hora para el intervalo de administración de 7 días. Con ajustes del tamaño del parche, se pueden alcanzar velocidades de administración por debajo de 5 mcg/hora.

El sistema de buprenorfina transdérmico puede ser formulado para administrar buprenorfina, por ejemplo, a una velocidad de desde alrededor de 0,001 mcg/hora a alrededor de 50 mcg/hora, desde alrededor de 0,01 mcg/hora a alrededor de 40 mcg/hora, desde alrededor de 0,05 mcg/hora a alrededor de 30 mcg/hora, desde alrededor de 0,1 mcg/hora a alrededor de 20 mcg/hora o desde alrededor de 0,5 mcg/hora a alrededor de 10 mcg/hora.

En otras realizaciones, el sistema de buprenorfina transdérmico puede ser formulado para administrar buprenorfina, p. ej., a una velocidad de desde alrededor de 0,001 mcg/hora a alrededor de 5 mcg/hora, desde alrededor de 0,01 mcg/hora a alrededor de 4 mcg/hora, desde alrededor de 0,05 mcg/hora a alrededor de 3 mcg/hora, desde alrededor de 0,1 mcg/hora a alrededor de 2 mcg/hora o desde alrededor de 0,5 mcg/hora a alrededor de 1 mcg/hora.

En otras realizaciones, el sistema transdérmico de buprenorfina puede ser formulado para administrar buprenorfina, p. ej., a una velocidad de alrededor de 50 mcg/hora, alrededor de 40 mcg/hora, alrededor de 30 mcg/hora, alrededor de 20 mcg/hora, alrededor de 10 mcg/hora, alrededor de 5 mcg/hora, alrededor de 4 mcg/hora, alrededor de 3 mcg/hora, alrededor de 2 mcg/hora, alrededor de 1 mcg/hora, alrededor de 0,5 mcg/hora, alrededor de 0,1 mcg/hora, alrededor de 0,05 mcg/hora, alrededor de 0,01 mcg/hora, o alrededor de 0,001 mcg/hora.

En una realización, la buprenorfina es administrada por vía sublingual. La buprenorfina puede ser formulada en una formulación sublingual para proporcionar, p. ej., un intervalo de administración de 4 horas, un intervalo de administración de alrededor de 6 horas, un intervalo de administración de alrededor de 8 horas, un intervalo de administración de alrededor de 12 horas, o un intervalo de administración de alrededor de 24 horas.

La formulación de buprenorfina sublingual puede ser formulada para administrar buprenorfina, p. ej., a una dosis de alrededor de 0,001 mg a alrededor de 10 mg, desde alrededor de 0,01 mg a alrededor de 8 mg, desde alrededor de 0,05 mg a alrededor de 6 mg, desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 5 mg o desde alrededor de 0,5 mg a alrededor de 4 mg, o desde alrededor de 1 mg a alrededor de 2 mg.

En una realización, la buprenorfina es administrada en una forma farmacéutica oral para proporcionar, p. ej., un intervalo de administración de alrededor de 4 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 8 horas, alrededor de 12 horas o alrededor de 24 horas.

La forma farmacéutica de buprenorfina oral puede ser formulada para administrar la buprenorfina, p. ej., a una dosis de menos que alrededor de 500 mg, menos que alrededor de 400 mg, menos que alrededor de 350 mg, menos que alrededor de 300 mg, menos que alrededor de 250 mg, menos que alrededor de 200 mg, menos que alrededor de 150 mg, menos que alrededor de 100 mg, menos que alrededor de 90 mg, menos que alrededor de 80 mg, menos que alrededor de 70 mg, menos que alrededor de 60 mg, menos que alrededor de 50 mg, menos que alrededor de 40 mg, menos que alrededor de 30 mg, menos que alrededor de 20 mg, menos que alrededor de 10 mg, menos que alrededor de 9 mg, menos que alrededor de 8 mg, menos que alrededor de 7 mg, menos que alrededor de 6 mg, menos que alrededor de 5 mg, menos que alrededor de 4 mg, menos que alrededor de 3 mg, menos que alrededor de 2 mg, menos que alrededor de 1 mg, menos que alrededor de 0,9 mg, menos que alrededor de 0,8 mg, menos que alrededor de 0,7 mg, menos que alrededor de 0,6 mg, menos que alrededor de 0,5 mg, menos que alrededor de 0,4 mg, menos que alrededor de 0,3 mg, menos que alrededor de 0,2 mg o menos que alrededor de 0,1 mg.

En otras realizaciones, la forma farmacéutica de buprenorfina oral puede ser formulada para administrar buprenorfina, p. ej., a una dosis de desde alrededor de 1 mg a alrededor de 500 mg, desde alrededor de 1 mg a alrededor de 400 mg, desde alrededor de 1 mg a alrededor de 350 mg, desde alrededor de 1 mg a alrededor de 300 mg, desde alrededor de 1 mg a alrededor de 250 mg, desde alrededor de 1 mg a alrededor de 200 mg, desde alrededor de 1 mg a alrededor de 150 mg, desde alrededor de 1 mg a alrededor de 100 mg, desde alrededor de 1 mg a alrededor de 90 mg, desde alrededor de 1 mg a alrededor de 80 mg, desde alrededor de 1 mg a alrededor de 70 mg, desde alrededor de 1 mg a alrededor de 60 mg, desde alrededor de 1 mg a alrededor de 50 mg, desde alrededor de 1 mg a alrededor de 40 mg, o desde alrededor de 1 mg a alrededor de 30 mg.

En otras realizaciones, la forma farmacéutica de buprenorfina oral puede ser formulada para administrar buprenorfina, p. ej., a una dosis de desde alrededor de 30 mg a alrededor de 500 mg, desde alrededor de 30 mg a alrededor de 400 mg, desde alrededor de 30 mg a alrededor de 350 mg, desde alrededor de 30 mg a alrededor de 300 mg, desde alrededor de 30 mg a alrededor de 250 mg, desde alrededor de 30 mg a alrededor de 200 mg, desde alrededor de 30 mg a alrededor de 150 mg, desde alrededor de 30 mg a alrededor de 100 mg

mg, desde alrededor de 30 mg a alrededor de 90 mg, desde alrededor de 30 mg a alrededor de 80 mg, desde alrededor de 30 mg a alrededor de 70 mg, desde alrededor de 30 mg a alrededor de 60 mg, desde alrededor de 30 mg a alrededor de 50 mg, o desde alrededor de 30 mg a alrededor de 40 mg.

En otras realizaciones, la forma farmacéutica de buprenorfina oral puede ser formulada para administrar buprenorfina, p. ej., a una dosis de desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 30 mg, desde alrededor de 0,2 mg a alrededor de 30 mg, desde alrededor de 0,3 mg a alrededor de 30 mg, desde alrededor de 0,4 mg a alrededor de 30 mg, desde alrededor de 0,5 mg a alrededor de 30 mg, desde alrededor de 0,6 mg a alrededor de 30 mg, desde alrededor de 0,7 mg a alrededor de 30 mg, desde alrededor de 0,8 mg a alrededor de 30 mg, desde alrededor de 0,9 mg a alrededor de 30 mg, desde alrededor de 2 mg a alrededor de 30 mg, desde alrededor de 3 mg a alrededor de 30 mg, desde alrededor de 4 mg a alrededor de 30 mg, desde alrededor de 5 mg a alrededor de 30 mg, desde alrededor de 6 mg a alrededor de 30 mg, desde alrededor de 7 mg a alrededor de 30 mg, desde alrededor de 8 mg a alrededor de 30 mg, desde alrededor de 9 mg a alrededor de 30 mg o desde alrededor de 10 mg a alrededor de 30 mg.

En otras realizaciones, la forma farmacéutica de buprenorfina oral puede ser formulada para administrar buprenorfina, p. ej., a una dosis de desde alrededor de 3 mg a alrededor de 500 mg, desde alrededor de 3 mg a alrededor de 400 mg, desde alrededor de 3 mg a alrededor de 350 mg, desde alrededor de 3 mg a alrededor de 300 mg, desde alrededor de 3 mg a alrededor de 250 mg, desde alrededor de 3 mg a alrededor de 200 mg, desde alrededor de 3 mg a alrededor de 150 mg, desde alrededor de 3 mg a alrededor de 100 mg, desde alrededor de 3 mg a alrededor de 90 mg, desde alrededor de 3 mg a alrededor de 80 mg, desde alrededor de 3 mg a alrededor de 70 mg, desde alrededor de 3 mg a alrededor de 60 mg, desde alrededor de 3 mg a alrededor de 50 mg, desde alrededor de 3 mg a alrededor de 40 mg, desde alrededor de 3 mg a alrededor de 30 mg, desde alrededor de 3 mg a alrededor de 20 mg, o desde alrededor de 3 mg a alrededor de 10 mg.

En otras realizaciones, la forma farmacéutica de buprenorfina oral puede ser formulada para administrar buprenorfina, p. ej., a una dosis de desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 3 mg, desde alrededor de 0,2 mg a alrededor de 3 mg, desde alrededor de 0,3 mg a alrededor de 3 mg, desde alrededor de 0,4 mg a alrededor de 3 mg, desde alrededor de 0,5 mg a alrededor de 3 mg, desde alrededor de 0,6 mg a alrededor de 3 mg, desde alrededor de 0,7 mg a alrededor de 3 mg, desde alrededor de 0,8 mg a alrededor de 3 mg, desde alrededor de 0,9 mg a alrededor de 3 mg, desde alrededor de 1 mg a alrededor de 3 mg, o desde alrededor de 2 mg a alrededor de 3 mg.

En ciertas realizaciones, la buprenorfina es administrada oralmente en una cantidad de desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 500 mg, desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 400 mg, desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 300 mg, desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 200 mg, desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 100 mg, desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 90 mg, desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 80 mg, desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 70 mg, desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 60 mg, desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 50 mg, desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 40 mg, desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 30 mg, desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 20 mg, desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 10 mg, o desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 5 mg.

La buprenorfina de la presente invención puede ser administrada por cualquier vía (p. ej., oral o transdérmica o subcutánea) para proporcionar en estado estacionario, p. ej., desde alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 1 mg/kg, desde alrededor de 0,005 mg/kg a alrededor de 0,5 mg/kg o desde alrededor de 0,05 mg/kg a alrededor de 0,1 mg/kg. En otras realizaciones, la buprenorfina de la presente invención puede ser administrada por cualquier ruta (p. ej., oral) para proporcionar en estado estacionario, p. ej., alrededor de 1 mg/kg, alrededor de 0,5 mg/kg, alrededor de 0,1 mg/kg, alrededor de 0,05 mg/kg, alrededor de 0,005 mg/kg o alrededor de 0,001 mg/kg. La buprenorfina puede ser administrada durante cualquier tiempo adecuado, p. ej., para la duración completa del tratamiento con otro opioide o para una fracción de la duración completa del tratamiento con el otro opioide.

La buprenorfina de la presente invención puede ser administrada por cualquier vía (p. ej., oral o transdérmica o subcutánea) para proporcionar después de la primera administración o en estado estacionario, una $C_{máx}$, p. ej., desde alrededor de 0,001 ng/ml a alrededor de 15 ng/ml, desde alrededor de 0,005 ng/ml a alrededor de 12 ng/ml, desde alrededor de 0,05 ng/ml a alrededor de 10 ng/ml, desde alrededor de 0,5 ng/ml a alrededor de 1 ng/ml, desde alrededor de 0,05 ng/ml a alrededor de 0,5 ng/ml, desde alrededor de 0,5 ng/ml a alrededor de 8 ng/ml, desde alrededor de 1,0 ng/ml a alrededor de 5 ng/ml, o desde alrededor de 2 ng/ml a alrededor de 4 ng/ml.

En otras realizaciones, la buprenorfina de la presente invención puede ser administrada por cualquier vía (p. ej., oral o transdérmica o subcutánea) para proporcionar después de la primera administración o en estado estacionario, una $C_{máx}$, p. ej., de alrededor de 0,001 ng/ml, alrededor de 0,01 ng/ml, alrededor de 0,1 ng/ml, alrededor de 1 ng/ml, alrededor de 2 ng/ml, alrededor de 3 ng/ml, alrededor de 4 ng/ml, o alrededor de 5 ng/ml.

En otras realizaciones, la buprenorfina de la presente invención puede ser administrada por cualquier vía (p. ej., oral o transdérmica o subcutánea) para proporcionar después de la primera administración o en estado estacionario, una $C_{\text{máx}}$, p. ej., de menos que alrededor de 5 ng/ml, menos que alrededor de 4 ng/ml, menos que alrededor de 3 ng/ml, menos que alrededor de 2 ng/ml, menos que alrededor de 1 ng/ml, menos que alrededor de 0,1 ng/ml, menos que alrededor de 0,01 ng/ml, menos que alrededor de 0,001 ng/ml o menos que alrededor de 0,0001 ng/ml.

En otras realizaciones, la buprenorfina de la presente invención puede ser administrada por cualquier vía (p. ej., oral o transdérmica o subcutánea) para proporcionar después de una primera administración o en estado estacionario, una AUC, p. ej., desde alrededor de 0,01 ng/ml*h a alrededor de 100 ng/ml*h, desde alrededor de 0,1 ng/ml*h a alrededor de 75 ng/ml*h, desde alrededor de 1,0 ng/ml*h a alrededor de 50 ng/ml*h, desde alrededor de 5,0 ng/ml*h a alrededor de 40 ng/ml*h, o desde alrededor de 10 ng/ml*h a alrededor de 30 ng/ml*h.

En ciertas realizaciones, la buprenorfina es administrada oralmente para proporcionar tratamiento o prevención de una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides (p. ej., estreñimiento) sin un nivel plasmático circulante, o un nivel plasmático menor a los límites detectables.

Los valores de estado estacionario o del AUC de la primera administración y de $C_{\text{máx}}$, descritos en el presente documento pueden ser obtenidos por cualquier vía de administración adecuada tal como, transdérmica, sublingual, bucal, oral, subcutánea, intramuscular o por una inyección de depósito parenteral. Una inyección de depósito de buprenorfina puede ser administrada por implantación (p. ej., subcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. En tales formulaciones, la liberación de la buprenorfina es controlada por la formulación con un material polimérico o hidrofóbico adecuado (p. ej., ácido glicólico poliláctico), una resina de intercambio iónico, o como un derivado moderadamente soluble (p. ej., una sal moderadamente soluble). Preferentemente, la inyección de depósito proporciona un intervalo de administración desde alrededor de 1 día a alrededor de 3 meses, o alrededor de 3 días, alrededor de 7 días, alrededor de 10 días, alrededor de 14 días, alrededor de 21 días, alrededor de un mes, alrededor de 6 semanas, o alrededor de 2 meses.

El otro opioide puede ser seleccionado del grupo consistente en alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

En ciertas realizaciones, el otro agonista opioide es seleccionado del grupo consistente en codeína, fentanilo, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

En ciertas realizaciones, el otro opioide es oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el otro opioide es hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el otro opioide es hidromorfona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el otro opioide es oximorfona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el otro opioide es morfina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El otro opioide puede ser formulado en la forma de base libre, o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El otro opioide puede ser administrado como un parche transdérmico, una forma farmacéutica oral líquida, o como una forma farmacéutica oral sólida en una forma de liberación inmediata o controlada.

El otro opioide puede ser administrado en una forma de liberación controlada con un intervalo de administración, p. ej., de alrededor de 8 horas, alrededor de 12 horas o alrededor de 24 horas. De manera alternativa, el otro opioide puede ser administrado en una forma de liberación inmediata con un intervalo de administración, p. ej., de alrededor de 2 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 6 horas o alrededor de 8 horas. El otro opioide, ya sea en forma de liberación controlada o inmediata, puede ser usado en la presente invención ya sea solo o en

combinación con un analgésico no-opioide tal como un AINE (p. ej., acetaminofeno, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, o un inhibidor COX-2). Cierta combinación de productos puede contener de manera adicional al otro opioide, desde alrededor de 200 mg a alrededor de 800 mg de acetaminofeno (p. ej., alrededor de 325 mg, alrededor de 500 mg o alrededor de 650 mg); desde alrededor de 200 mg a alrededor de 800 mg de aspirina (p. ej., alrededor de 325 mg o alrededor de 500 mg); o alrededor de 200 mg a alrededor de 1000 mg de ibuprofeno (p. ej., alrededor de 200 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 600 mg o alrededor de 800 mg).

El otro opioide en forma de liberación controlada puede ser clorhidrato de oxicodona en una cantidad, p. ej., desde alrededor de 10 mg a alrededor de 160 mg por unidad de dosis. En realizaciones específicas, cada unidad de dosis puede proporcionar una cantidad de clorhidrato de oxicodona de alrededor de 10 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 120 mg o alrededor de 160 mg. El clorhidrato de oxicodona de liberación controlada utilizado en la presente invención puede ser OxyContin® (comprimidos de clorhidrato de oxicodona de liberación extendida) disponible comercialmente gracias a Purdue Pharma. El clorhidrato de oxicodona en forma de liberación inmediata puede estar en una cantidad desde alrededor de 2,5 mg a alrededor de 50 mg, alrededor de 2,5 mg, alrededor de 4,5 mg; alrededor de 4,8355 mg; alrededor de 5 mg, alrededor de 7,5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 15 mg, alrededor de 20 mg, o alrededor de 30 mg. El clorhidrato de oxicodona de liberación inmediata utilizado en la presente invención puede ser Tylox® (acetaminofeno, clorhidrato de oxicodona); Roxilox® (acetaminofeno, clorhidrato de oxicodona); Percocet® (acetaminofeno, clorhidrato de oxicodona); Oxycet® (acetaminofeno, clorhidrato de oxicodona); Roxicet (acetaminofeno, clorhidrato de oxicodona); Percodan® (aspirina, clorhidrato de oxicodona); Oxecta® (acetaminofeno, clorhidrato de oxicodona); o Roxicodone® (clorhidrato de oxicodona).

El otro opioide en forma de liberación controlada puede ser clorhidrato de tramadol en una cantidad, p. ej., desde alrededor de 100 mg a alrededor de 300 mg por unidad de dosis. En realizaciones específicas, cada unidad de dosis puede proporcionar una cantidad de clorhidrato de tramadol de alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg, o alrededor de 300 mg. El clorhidrato de tramadol utilizado en la presente invención puede ser Conzip® (cápsulas de clorhidrato de tramadol de liberación extendida); Ryzolt® (comprimidos de clorhidrato de tramadol de liberación extendida); o Ultram ER® (cápsulas de clorhidrato de tramadol de liberación extendida). El clorhidrato de tramadol de liberación inmediata utilizado en la presente invención puede ser Ultracet® (acetaminofeno, clorhidrato de tramadol); o Rybix ODT® (comprimidos de clorhidrato de tramadol de desintegración oral).

El otro opioide en forma de liberación controlada puede ser clorhidrato de oximorfona en una cantidad, p. ej., desde alrededor de 5 mg a alrededor de 40 mg por unidad de dosis. En realizaciones específicas, cada unidad de dosis puede proporcionar una cantidad de clorhidrato de oximorfona de alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 15 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 25 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 35 mg o alrededor de 40 mg. El clorhidrato de oximorfona utilizado en la presente invención puede ser Opana ER® (comprimidos de clorhidrato de oximorfona de liberación extendida). El clorhidrato de oximorfona de liberación inmediata utilizado en la presente invención puede ser Opana® (clorhidrato de oximorfona).

El otro opioide en forma de liberación controlada puede ser bitartrato de hidrocodona en una cantidad, p. ej., desde alrededor de 2 mg a alrededor de 200 mg por unidad de dosis. En realizaciones específicas, cada unidad de dosis puede proporcionar una cantidad de bitartrato de hidrocodona de alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 100 mg o alrededor de 120 mg. El bitartrato de hidrocodona de liberación inmediata utilizado en la presente invención puede ser Vicodin® (acetaminofeno, bitartrato de hidrocodona); Zydane® (acetaminofeno, bitartrato de hidrocodona); Anexsia® (acetaminofeno, bitartrato de hidrocodona); Lortab® (acetaminofeno, bitartrato de hidrocodona) o Vicoprofen® (ibuprofeno, bitartrato de hidrocodona).

El otro opioide en forma de liberación controlada puede ser sulfato de morfina en una cantidad, p. ej., desde alrededor de 2 mg a alrededor de 200 mg por unidad de dosis. En realizaciones específicas, cada unidad de dosis puede proporcionar una cantidad de sulfato de morfina de alrededor de 15 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 120 mg o alrededor de 200 mg. El sulfato de morfina utilizado en la presente invención puede ser Avinza® (cápsulas de sulfato de morfina de liberación extendida); Kadian® (cápsulas de sulfato de morfina de liberación extendida); o MS Contin® (comprimidos de sulfato de morfina de liberación extendida).

El otro opioide en forma de liberación controlada puede ser clorhidrato de hidromorfona en una cantidad, p. ej., desde alrededor de 2 mg a alrededor de 200 mg por unidad de dosis. En realizaciones específicas, cada unidad de dosis puede proporcionar una cantidad de clorhidrato de hidromorfona de alrededor de 8 mg, alrededor de 12 mg, alrededor de 16 mg, alrededor de 32 mg, alrededor de 64 mg, o alrededor de 128 mg; o alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 100 mg o alrededor de 120 mg. El clorhidrato de hidromorfona utilizado en la presente invención puede ser Exalgor®

(comprimidos de clorhidrato de hidromorfona de liberación extendida); Palladone® (cápsulas de clorhidrato de hidromorfona de liberación extendida); o Dilaudid® (comprimidos orales de clorhidrato de hidromorfona).

El otro opioide en forma de liberación controlada puede ser clorhidrato de tapentadol en una cantidad, p. ej., desde alrededor de 2 mg a alrededor de 400 mg por unidad de dosis. En realizaciones específicas, cada unidad de dosis puede proporcionar una cantidad de clorhidrato de tapentadol de alrededor de 50 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, o alrededor de 250 mg. El tapentadol utilizado en la presente invención puede ser Nucynta ER® (comprimidos orales de liberación extendida de tapentadol) o Nucynta® (comprimidos orales de tapentadol).

El otro opioide puede ser fentanilo dispuesto en un sistema transdérmico que suministra el fentanilo en una cantidad, p. ej., de alrededor de 12,5 mcg/h; alrededor de 25 mcg/h; alrededor de 50 mcg/h; alrededor de 75 mcg/h o alrededor de 100 mcg/h. El fentanilo utilizado en la presente invención puede ser Duragesic® (lámina de fentanilo «film», liberación extendida).

En ciertas realizaciones, la relación de la dosis diaria de buprenorfina en comparación con el otro opioide es, por ejemplo, menos que alrededor de 1:5 (p/p), menos que alrededor de 1:10 (p/p), menos que alrededor de 1:50 (p/p), menos que alrededor de 1:5 (p/p), menos que alrededor de 1:10 (p/p), menos que alrededor de 1:25 (p/p), menos que alrededor de 1:50 (p/p), menos que alrededor de 1:75(p/p), menos que alrededor de 1:100 (p/p), menos que alrededor de 1:150 (p/p), menos que alrededor de 1:200 (p/p), menos que alrededor de 1:250 (p/p), menos que alrededor de 1:500 (p/p), menos que alrededor de 1:600 (p/p), menos que alrededor de 1:700 (p/p), menos que alrededor de 1:850 (p/p), o menos que alrededor de 1:1000 (p/p).

En ciertas realizaciones, la buprenorfina es administrada por vía transdérmica en una cantidad de alrededor de 5 mcg/h o menos, concomitantemente con el clorhidrato de oxicodona oral de liberación controlada en una unidad de dosis de alrededor de 10 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 120 mg o alrededor de 160 mg. Preferentemente, el intervalo de administración de la buprenorfina es alrededor de 3 días o alrededor de 7 días y el intervalo de administración de la oxicodona es alrededor de 12 horas.

En ciertas realizaciones, la buprenorfina es administrada por vía transdérmica en una cantidad de alrededor de 5 mcg/h o menos, concomitantemente con el clorhidrato de oximorfona oral de liberación controlada en una unidad de dosis de alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 15 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 25 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 35 mg o alrededor de 40 mg. Preferentemente, el intervalo de administración de la buprenorfina es alrededor de 3 días o alrededor de 7 días, y el intervalo de administración de la oximorfona es alrededor de 12 horas.

En ciertas realizaciones, la buprenorfina es administrada por vía transdérmica en una cantidad de alrededor de 5 mcg/h o menos, concomitantemente con el bitartrato de hidrocodona oral de liberación controlada en una unidad de dosis de alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 100 mg o alrededor de 120 mg. Preferentemente, el intervalo de administración de la buprenorfina es alrededor de 3 días o alrededor de 7 días, y el intervalo de administración de la hidrocodona es alrededor de 12 horas o alrededor de 24 horas.

En ciertas realizaciones, la buprenorfina es administrada por vía transdérmica en una cantidad de alrededor de 5 mcg/h o menos, concomitantemente con el sulfato de morfina oral de liberación controlada en una unidad de dosis de alrededor de 15 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 120 mg o alrededor de 200 mg. Preferentemente, el intervalo de administración de la buprenorfina es alrededor de 3 días o alrededor de 7 días, y el intervalo de administración de la morfina es alrededor de 12 horas o alrededor de 24 horas.

En ciertas realizaciones, la buprenorfina es administrada por vía transdérmica en una cantidad de alrededor de 5 mcg/h o menos, concomitantemente con el clorhidrato de hidromorfona oral de liberación controlada en una unidad de dosis de alrededor de 8 mg, alrededor de 12 mg, alrededor de 16 mg, alrededor de 32 mg, alrededor de 64 mg, o alrededor de 128 mg. Preferentemente, el intervalo de administración de la buprenorfina es alrededor de 3 días o alrededor de 7 días, y el intervalo de administración de la hidromorfona es alrededor de 12 horas.

En ciertas realizaciones, la buprenorfina es administrada por vía transdérmica en una cantidad de alrededor de 5 mcg/h o menos, concomitantemente con fentanilo administrado por vía transdérmica en una cantidad de alrededor de 12,5 mcg/h; alrededor de 25 mcg/h; alrededor de 50 mcg/h; alrededor de 75 mcg/h o alrededor de 100 mcg/h. Preferentemente, el intervalo de administración de la buprenorfina es alrededor de 3 o 7 días y el intervalo de administración del fentanilo es alrededor de 3 o 7 días.

En ciertas realizaciones, la buprenorfina es administrada por vía oral de forma concomitante con el otro opioide.

La buprenorfina puede estar en la misma forma farmacéutica oral que el otro opioide o puede estar en una forma farmacéutica oral separada a la del otro opioide.

En ciertas realizaciones, la buprenorfina es administrada oralmente en una cantidad de alrededor de 5 mg o menos, alrededor de 4 mg o menos, alrededor de 2 mg o menos, alrededor de 1 mg o menos, alrededor de 0,5 mg o menos, alrededor de 0,25 mg o menos o alrededor de 0,1 mg o menos concomitantemente con el clorhidrato de oxicodona oral de liberación controlada en una unidad de dosis de alrededor de 10 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 120 mg o alrededor de 160 mg. Preferentemente, el intervalo de administración de la buprenorfina es alrededor de 12 horas o alrededor de 24 horas y el intervalo de administración de la oxicodona es alrededor de 12 horas.

En ciertas realizaciones, la buprenorfina es administrada oralmente en una cantidad de alrededor de 5 mg o menos, alrededor de 4 mg o menos, alrededor de 2 mg o menos, alrededor de 1 mg o menos, alrededor de 0,5 mg o menos, alrededor de 0,25 mg o menos o alrededor de 0,1 mg o menos concomitantemente con el clorhidrato de oximorfona oral de liberación controlada en una unidad de dosis de alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 15 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 25 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 35 mg o alrededor de 40 mg. Preferentemente, el intervalo de administración de la buprenorfina es alrededor de 12 horas o alrededor de 24 horas, y el intervalo de administración de la oximorfona es alrededor de 12 horas.

En ciertas realizaciones, la buprenorfina es administrada oralmente en una cantidad de alrededor de 5 mg o menos, alrededor de 4 mg o menos, alrededor de 2 mg o menos, alrededor de 1 mg o menos, alrededor de 0,5 mg o menos, alrededor de 0,25 mg o menos o alrededor de 0,1 mg o menos concomitantemente con el bitartrato de hidrocodona oral de liberación controlada en una unidad de dosis de alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 100 mg o alrededor de 120 mg. Preferentemente, el intervalo de administración de la buprenorfina es alrededor de 12 horas o alrededor de 24 horas, y el intervalo de administración de la hidrocodona es alrededor de 12 horas o alrededor de 24 horas..

En ciertas realizaciones, la buprenorfina es administrada oralmente en una cantidad de alrededor de 5 mg o menos, alrededor de 4 mg o menos, alrededor de 2 mg o menos, alrededor de 1 mg o menos, alrededor de 0,5 mg o menos, alrededor de 0,25 mg o menos o alrededor de 0,1 mg o menos concomitantemente con el sulfato de morfina oral de liberación controlada en una unidad de dosis de alrededor de 15 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 120 mg o alrededor de 200 mg. Preferentemente, el intervalo de administración de la buprenorfina es alrededor de 12 horas o alrededor de 24 horas, y el intervalo de administración de la morfina es alrededor de 12 horas o alrededor de 24 horas.

En ciertas realizaciones, la buprenorfina es administrada oralmente en una cantidad de alrededor de 5 mg o menos, alrededor de 4 mg o menos, alrededor de 2 mg o menos, alrededor de 1 mg o menos, alrededor de 0,5 mg o menos, alrededor de 0,25 mg o menos o alrededor de 0,1 mg o menos concomitantemente con el clorhidrato de hidromorfona oral de liberación controlada en una unidad de dosis de alrededor de 8 mg, alrededor de 12 mg, alrededor de 16 mg, alrededor de 32 mg, alrededor de 64 mg, o alrededor de 128 mg. Preferentemente, el intervalo de administración de la buprenorfina es alrededor de 12 horas o alrededor de 24 horas, y el intervalo de administración de la hidromorfona es alrededor de 12 horas.

En ciertas realizaciones, la buprenorfina es administrada oralmente en una cantidad de alrededor de 5 mg o menos, alrededor de 4 mg o menos, alrededor de 2 mg o menos, alrededor de 1 mg o menos, alrededor de 0,5 mg o menos, alrededor de 0,25 mg o menos o alrededor de 0,1 mg o menos concomitantemente con el fentanilo administrado transdérmicamente en una cantidad de alrededor de 12,5 mcg/h; alrededor de 25 mcg/h; alrededor de 50 mcg/h; alrededor de 75 mcg/h o alrededor de 100 mcg/h. Preferentemente, el intervalo de administración de la buprenorfina es alrededor de 12 horas o alrededor de 24 horas y el intervalo de administración del fentanilo es alrededor de 3 o 7 días.

La buprenorfina y el otro opioide pueden ambos ser formulados para proporcionar (i) una liberación inmediata de la misma o de diferentes formas farmacéuticas orales o (ii) liberación controlada de la misma o de distintas formas farmacéuticas orales.

En realizaciones alternativas, la buprenorfina puede ser formulada para liberación inmediata y el otro opioide puede estar formulado para liberación controlada, desde la misma o de distintas formas farmacéuticas orales.

En realizaciones adicionales, la buprenorfina puede estar formulada para liberación controlada y el otro opioide puede estar formulado para liberación inmediata, desde la misma o de distintas formas farmacéuticas orales.

Preferentemente, la forma farmacéutica oral que contiene la buprenorfina, el otro opioide, o ambos agentes, está en la forma de comprimido o cápsula.

En las formulaciones que contienen ambos agentes, la buprenorfina y el otro opioide pueden estar mezclados en un comprimido o en una cápsula.

5 En una formulación de comprimido, el núcleo puede contener la buprenorfina que está estratificada con un recubrimiento del otro opioide. Alternativamente, el núcleo puede contener el otro opioide cubierto con un recubrimiento de la buprenorfina. En otras realizaciones, la formulación puede estar en una configuración laminar de forma tal que la buprenorfina y el otro opioide se encuentran estratificados en al menos un comprimido bicapa.

10 En las formulaciones de cápsulas, los agentes pueden estar en la misma formulación multiparticulada o en formulaciones multiparticuladas separadas y contenidas en una cápsula farmacéuticamente aceptable (p. ej., una cápsula de gelatina). Los componentes de la formulación multiparticulada pueden estar en la forma de un núcleo conteniendo la buprenorfina el cual está cubierto con un recubrimiento del otro opioide. Alternativamente, los componentes de la formulación multiparticulada pueden estar en la forma de un núcleo
15 que contiene el otro opioide el cual es cubierto con un recubrimiento de la buprenorfina. En otras realizaciones, la cápsula puede contener un granulado o mezcla de polvos que contenga ambos, la buprenorfina y el otro opioide, o granulaciones o polvos separados cada uno conteniendo la buprenorfina o el otro opioide.

20 En las formulaciones orales, la buprenorfina y/o el otro opioide pueden estar formulados para proporcionar una liberación retardada para lograr la liberación en un sitio específico en el tracto gastrointestinal (p. ej., el intestino o el colon). La liberación retardada puede obtenerse con un recubrimiento entérico sobre el comprimido, multiparticulados, cápsula o cualquier otra forma farmacéutica o componente de una forma farmacéutica, según sea adecuado. Los materiales entéricos que pueden ser utilizados para proporcionar una liberación retardada de la buprenorfina y/o el otro opioide incluyen, por ejemplo, goma laca, acetato ftalato de celulosa (CAP), aceto
25 ftalato de polivinilo (PVAP), ftalato hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de ésteres de ácido metacrílico y zeína.

La buprenorfina puede estar en una cantidad que (i) no cause una disminución en la efectividad analgésica del otro opioide, o (ii) no cause una disminución sustancial en la efectividad analgésica del otro opioide, o (iii) que proporcione un aumento en la analgesia comparado con la administración del otro opioide solo.
30

La concentración de buprenorfina que afecta a la eficacia analgésica del otro opioide administrado concomitantemente comparado con la concentración de buprenorfina que previene o trata la respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides (p. ej., disfunción intestinal) depende de la identidad del otro
35 opioide que está siendo administrado concomitantemente. Preferentemente, el margen de separación es suficiente para que la buprenorfina efectivamente prevenga o trate la respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides sin afectar a la potencia analgésica del opioide. La oxycodona es un opioide específico con un margen suficiente que permite la prevención o tratamiento de la respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides con buprenorfina con una probabilidad reducida de que el efecto analgésico de la oxycodona se vea alterado.
40

En realizaciones preferidas, la concentración mínima de buprenorfina que afecta a la eficacia analgésica del otro opioide administrado concomitantemente es alrededor de 100 veces la concentración de buprenorfina que previene o trata la respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides. En otras realizaciones, la
45 concentración mínima de buprenorfina que afecta la efectividad analgésica del otro opioide administrado concomitantemente es alrededor de 90 veces, alrededor de 80 veces, alrededor de 70 veces, alrededor de 60 veces, alrededor de 50 veces, alrededor de 40 veces, alrededor de 30 veces, alrededor de 20 veces, alrededor de 10 veces, alrededor de 5 veces, o alrededor de 2 veces la concentración mínima de buprenorfina que previene o trata la respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides.
50

Formulaciones de buprenorfina y el otro opioide

La buprenorfina y/o el otro opioide pueden ser administrados como un componente de una composición farmacéutica que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La buprenorfina y/o el
55 otro opioide pueden estar formulados como (i) formulaciones separadas diseñadas para diferentes vías de administración, (ii) formulaciones separadas diseñadas para la misma vía de administración, o (iii) en la misma formulación para ser administrados juntos por la misma vía de administración. Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas por una vía adecuada, tal como determine el médico especialista. Los procedimientos de administración pueden incluir intradérmico, intramuscular, intraperitoneal, parenteral, intravenoso, subcutáneo, intranasal, epidural, oral, sublingual, bucal, intracerebral, intravaginal, transdérmico, transmucosal, rectal, por inhalación, o tópico (particularmente la piel).
60

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden adquirir la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, miniesferas, multiparticulados, cápsulas, cápsulas conteniendo líquidos, cápsulas conteniendo polvos, cápsulas conteniendo multiparticulados, pastillas, formulaciones de liberación
65

sostenida, supositorios, aerosoles, espray, o cualquier forma adecuada para el uso. En una realización, la composición está en la forma de una cápsula (véase, p. ej., la patente de EE. UU. n.º 5.698.155). Otros ejemplos de excipientes farmacéuticamente adecuados son descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed. 1995, incorporados en este documento por referencia).

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden preferentemente una cantidad adecuada de un excipiente farmacéuticamente aceptable para proporcionar la forma para la administración adecuada al paciente. Tales excipientes farmacéuticos pueden ser un diluyente, un agente de suspensión, un solubilizante, un aglutinante, un desintegrante, un tampón, un regulador de flujo, un conservante, un agente colorante, un lubricante y similares. El excipiente farmacéutico puede ser un líquido, tal como agua o un aceite, incluyendo aquellos de origen en petróleo, animal, vegetal, o sintético, tal como el aceite de cacahuete, el aceite de soja, el aceite mineral, el aceite de sésamo, y similares. El excipiente farmacéutico puede ser solución salina, goma acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes, y colorantes. En una realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable es estéril cuando es administrado al paciente. El agua es un excipiente particularmente útil cuando la composición farmacéutica es administrada por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las soluciones de glicerol y dextrosa acuosas también pueden ser usadas como excipientes líquidos, particularmente para las soluciones inyectables. Excipientes farmacéuticos adecuados también incluyen, almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerilo, talco, cloruro de sodio, leche descremada seca, glicerol, propilenglicol, agua, etanol, y similares. Las composiciones de la invención, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsificantes, o agentes tamponantes del pH. Los ejemplos específicos de vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden ser usados para formular formas farmacéuticas orales se describen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son formuladas para la administración oral. Una composición farmacéutica de la invención para ser administrada oralmente puede estar, por ejemplo, en la forma de comprimidos, cápsulas, cápsulas gel, comprimidos oblongos, pastillas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, gránulos, polvos, emulsiones, jarabes o elixires. Cuando la buprenorfina y/o el otro opioide son incorporados en comprimidos orales, tales comprimidos pueden ser comprimidos, triturados de comprimidos, recubiertos entéricamente, con recubrimiento azucarado, con recubrimiento pelicular, comprimidos múltiples veces o con multicapa.

Una composición farmacéutica administrada oralmente puede contener uno o más agentes adicionales tales como, por ejemplo, agentes endulzantes, tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes saborizantes, tales como menta, aceite de gaulteria (*wintergreen*), o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, y estabilizantes para proporcionar formas farmacéuticas agradables al gusto y estables. Las técnicas y composiciones para preparar las formas farmacéuticas orales sólidas se describen en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, eds., 2nd ed.) publicado por Marcel Dekker, Inc. Técnicas y las composiciones para preparar comprimidos (comprimidos y moldeados), cápsulas (de gelatina dura y blanda) y píldoras también se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences 1553-1593 (Arthur Osol, ed., 16th ed., Mack Publishing, Easton, Pa. 1980). Las formas farmacéuticas orales y líquidas incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, y soluciones y/o suspensiones reconstituidas de gránulos no efervescentes acuosas y no acuosas, conteniendo opcionalmente uno o más disolventes, conservantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensión, diluyentes, endulzantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, y similares adecuados. Las técnicas y composiciones para preparar las formas farmacéuticas orales líquidas se describen en Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, (Lieberman, Rieger and Banker, eds.) publicado por Marcel Dekker, Inc.

Cuando la buprenorfina y/o el otro opioide son formulados para administración parenteral por inyección (p. ej., infusión continua o inyección de bolo), la formulación puede estar en la forma de una suspensión, solución, o emulsión en un vehículo acuoso u oleoso, y tales formulaciones pueden además comprender los aditivos farmacéuticamente necesarios tales como uno o más agentes estabilizantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes y similares. Cuando la buprenorfina y/o el otro opioide va a ser inyectado parenteralmente, este puede, p. ej., estar en la forma de una solución estéril isotónica. La buprenorfina y/o el otro opioide pueden también estar en la forma de un polvo para reconstitución como una formulación inyectable.

En ciertas realizaciones, la buprenorfina y/o el otro opioide son formulados en una composición farmacéutica para administración intravenosa. Normalmente, tales composiciones comprenden tampones acuosos isotónicos estériles. Cuando sea necesario, las composiciones pueden incluir un agente solubilizante. Una composición farmacéutica para administración intravenosa puede opcionalmente incluir un anestésico local tal como benzocaína o prilocaína para disminuir el dolor en el sitio de la inyección. Generalmente, los ingredientes se proporcionan en forma separada o mezclados en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o un concentrado libre de agua en un contenedor sellado herméticamente tal como una ampolla o un sobrecito indicando la cantidad de agente activo. Cuando la buprenorfina y/o el otro opioide van

a ser administrados por infusión, estos pueden ser dispensados, por ejemplo, con una botella de infusión que contiene agua o solución salina de tipo farmacéutico estéril. Cuando la buprenorfina y/o el otro opioide son administrados por inyección, se puede proporcionar una ampolla de solución salina o agua estéril para inyección, de modo que los ingredientes puedan ser mezclados antes de la administración.

5

Cuando la buprenorfina y/o el otro opioide van a ser administrados por inhalación, estos pueden estar formulados en una aerosol seco, o en una solución acuosa o parcialmente acuosa.

10

En otra realización, la buprenorfina y/o el otro opioide pueden ser administrados en una vesícula, en particular un liposoma [véase Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); y Treat y col., *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327 and 353-365 (1989)].

15

En ciertas realizaciones, la buprenorfina y/o el otro opioide pueden ser administrados en una forma de liberación inmediata. En otras realizaciones, la buprenorfina y/o el otro opioide pueden ser administrados en un sistema de liberación controlada o en un sistema de liberación sostenida. Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada o sostenida pueden tener el objetivo común de mejorar el tratamiento con el fármaco respecto de los resultados obtenidos por sus contrapartes de liberación no controlada o no sostenida. Las ventajas de las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen actividad extendida del fármaco, reducción de la frecuencia de dosificación, y aumento del cumplimiento. Además, las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden afectar favorablemente al tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como, niveles en sangre de la buprenorfina y/o del otro opioide, y pueden de esta manera reducir el desarrollo de efectos secundarios adversos.

20

25

Las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden inicialmente liberar una cantidad de la buprenorfina y/o el otro opioide que rápidamente produce el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y gradualmente y continuamente liberan otras cantidades de la buprenorfina y/o el otro opioide para mantener un nivel de efecto terapéutico o profiláctico por un periodo de tiempo extendido. Para mantener un nivel constante de la buprenorfina y/o el otro opioide en el cuerpo, la composición farmacéutica puede liberar el/los activo(s) desde la forma farmacéutica a una velocidad que reemplazara la cantidad de activo(s) siendo metabolizados y excretados del cuerpo. La liberación controlada o sostenida de un ingrediente activo puede ser provocada por cualquiera de varias condiciones, incluyendo pero sin limitarse a, cambios en el pH, cambios en la temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua, u otra(s) condición(es) o compuesto(s) fisiológico(s).

30

35

Los medios de liberación controlada y liberación sostenida para ser usados de acuerdo con la presente invención y pueden ser seleccionados de entre aquellos conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las patentes de EE. UU. con n.ºs 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; y 5.733.566. Tales formas farmacéuticas pueden ser usadas para proporcionar liberación controlada o sostenida de uno o ambos de los ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en diversas proporciones. Las formulaciones de liberación controlada o sostenida conocidas en la técnica, incluyendo aquellas descritas en este documento, pueden ser fácilmente seleccionadas para usar con los ingredientes activos de la invención en vista de esta descripción. Véase también Goodson, «Dental Applications» (pp. 115-138) en *Medical Applications of Controlled Release*, Vol. 2, Applications and Evaluation, R. S. Langer y D. L. Wise eds., CRC Press (1984). Otros sistemas de liberación controlada o sostenida que se comentan en la revisión por Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990) pueden ser usados de acuerdo con la presente invención. En una realización, se puede usar una bomba [Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald y col., *Surgery* 88:507 (1980); y Saudek y col., *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)]. En otra realización, se pueden usar materiales poliméricos, [véase *Medical Applications of Controlled Release* (Langer y Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen y Ball eds., 1984); Ranger y Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61 (1983); Levy y col., *Science* 228:190 (1985); During y col., *Ann. Neurol.* 25:351 (1989); y Howard y col., *J. Neurosurg.* 71:105 (1989)].

40

45

50

55

60

65

Una composición farmacéutica de la invención, cuando se encuentra en una forma de comprimido o píldora, puede estar recubierta para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando en consecuencia la liberación deseada a una porción particular del tracto GI, o proporcionando una acción sostenida por un periodo de tiempo extendido. Las membranas selectivamente permeables rodeando un compuesto impulsor activo osmóticamente también son adecuadas para composiciones administradas oralmente. En estas últimas plataformas, el fluido del ambiente que rodea la cápsula es absorbido por el compuesto impulsor, el que se hincha para desplazar el agente o composición de agente a través de una apertura. Estas plataformas de liberación pueden esencialmente proporcionar un perfil de liberación de orden cero, opuesto a los perfiles enriquecidos de las formulaciones de liberación inmediata.

También se puede usar un material de retraso del tiempo tal como el monoestearato de glicerilo o el estearato de glicerol. Las composiciones orales incluyen preferentemente excipientes estándar de tipo farmacéutico seleccionado, por ejemplo, de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, y carbonato de magnesio, entre otros.

Las formas farmacéuticas orales de liberación controlada de acuerdo con la presente invención también pueden ser preparadas como formas farmacéuticas osmóticas. Las formas farmacéuticas osmóticas incluyen preferentemente un núcleo bicapa que comprende una capa del fármaco (conteniendo la buprenorfina y/o el otro opioide) y una capa de liberación o empuje, donde el núcleo bicapa está rodeado por una pared semipermeable y opcionalmente tiene al menos un pasaje dispuesto allí.

La expresión «pasaje» como se usa para el propósito de esta invención, incluye una apertura, orificio, agujero, poro, elemento poroso, fibra, tubo capilar, revestido poroso, inserto poroso, elemento microporoso, o una composición porosa a través de los cuales la buprenorfina y/o el otro opioide pueden difundirse, migrar o ser bombeados. El pasaje también puede incluir un compuesto que erosiona o es lixiviado de la pared en el ambiente fluido del uso para producir al menos un pasaje. Los compuestos representativos para formar un pasaje incluyen ácido poli(glicólico) o ácido poli(láctico) en la pared; un filamento gelatinoso; un alcohol poli(vinílico) extraíble con agua; y compuestos lixiviables tales como polisacáridos, ácidos, sales u óxidos formadores de poros extraíbles con fluidos. Los ejemplos de compuestos lixiviables incluyen sorbitol, sacarosa, lactosa, maltosa, o fructosa. El pasaje puede tener cualquier forma, tal como, redonda, triangular, cuadrada y elíptica, para ayudar en la liberación controlada de la buprenorfina y/o el otro opioide desde la forma farmacéutica. La forma farmacéutica puede ser preparada con uno o más pasajes en relación separada con una o más superficies de la forma farmacéutica. Un pasaje y su equipamiento para formar un pasaje se describe en las patentes de EE. UU. con n.^{os} 3.845.770; 3.916.899; 4.063.064 y 4.088.864. Los pasajes preparados por lixiviación se describen en las patentes de EE. UU. con n.^{os} 4.200.098 y 4.285.987.

En ciertas realizaciones la capa de fármaco puede comprender al menos un polímero hidrogel. Los ejemplos de polímeros hidrogeles incluyen, pero no se limitan a, un polímero de maltodextrina; un poli(óxido de alquilenos) tal como poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno); una carboxialquilcelulosa alcalina, donde el álcali es sodio o potasio y el alquilo es metilo, etilo, propilo, o butilo; y un copolímero de ácido etilen-acrílico, incluyendo ácido metacrílico y etacrílico.

En ciertas realizaciones de la presente invención, la capa de suministro o empuje comprende un osmopolímero. Los ejemplos de un osmopolímero incluyen, pero no se limitan a, un miembro seleccionado del grupo consistente en un óxido de polialquilenos y una carboxialquilcelulosa. El óxido de polialquilenos puede ser un miembro del grupo consistente en óxido de polimetileno, óxido de polietileno y óxido de polipropileno. La carboxialquilcelulosa puede ser un miembro seleccionado del grupo consistente en carboxialquilcelulosa alcalina, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de potasio, carboxietilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de litio, carboxietilcelulosa de sodio, carboxialquilhidroxialquilcelulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, carboxietilhidroxietilcelulosa y carboximetilhidroxipropilcelulosa. Los osmopolímeros usados para la capa de desplazamiento muestran un gradiente de presión osmótica a través de la pared semipermeable. Los osmopolímeros absorben el fluido en la forma farmacéutica, por consiguiente, hinchándose y expandiéndose como un hidrogel osmótico, donde ellos empujan el contenido de la capa de fármaco desde la forma farmacéutica osmótica.

La capa de empuje también puede incluir uno o más compuestos osmóticamente efectivos que absorben un fluido del ambiente, por ejemplo, del tracto gastrointestinal, a la forma farmacéutica para contribuir a la cinética de suministro de la capa de desplazamiento. Los ejemplos de compuestos osmóticamente efectivos comprenden un miembro seleccionado del grupo consistente en sales osmóticas y carbohidratos osmóticos. Los ejemplos de osmoagentes específicos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de magnesio, fosfato de litio, cloruro de litio, fosfato de sodio, sulfato de potasio, sulfato de sodio, fosfato de potasio, glucosa, fructosa y maltosa.

La capa de empuje puede opcionalmente incluir una hidroxipropilalquilcelulosa tal como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil isopropil celulosa, hidroxipropilbutilcelulosa, e hidroxipropilpentilcelulosa.

En ciertas realizaciones alternativas, la forma farmacéutica comprende un núcleo homogéneo comprendiendo la buprenorfina y/o el otro opioide, un polímero farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, óxido de polietileno) y excipientes opcionales tales como desintegrantes y mejoradores de la absorción. El núcleo homogéneo está rodeado por una pared semipermeable con un pasaje (tal como se definió anteriormente) para la liberación de la buprenorfina y/o el otro opioide. Tales realizaciones no requerirían una capa de empuje.

En ciertas realizaciones, la pared semipermeable comprende un miembro seleccionado del grupo consistente en un polímero de éster de celulosa, un polímero de éter de celulosa y un polímero de éster-éter de celulosa.

Los polímeros de pared representativos comprenden un miembro seleccionado del grupo consistente en acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, alquenilatos de mono-, di- y tricelulosa, y alquinilatos de mono-, di- y tricelulosa.

- 5 Con sistemas osmóticos, la buprenorfina o el otro opioide pueden ser formulados para liberación controlada y el otro agente puede ser formulado para liberación inmediata, p. ej., al recubrir sobre la pared semipermeable.

- 10 Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen formas farmacéuticas unitarias para administración oral tal como, pero sin limitarse a, comprimidos, cápsulas, cápsulas gel, y comprimidos oblongos, las cuales pueden ser adaptadas para liberación controlada o inmediata.

- 15 En ciertas realizaciones, ambos fármacos, la buprenorfina y el otro opioide, pueden ser incluidos en la misma forma farmacéutica. Por ejemplo, la buprenorfina y el otro opioide pueden ambos ser incluidos en una forma farmacéutica transdérmica tal que cada agente es administrado de acuerdo con la velocidad deseada. En ciertas realizaciones, los dos agentes pueden estar segregados uno del otro en un sistema de depósito dual.

Formas farmacéuticas transdérmicas

- 20 En ciertas realizaciones, donde la buprenorfina es administrada en un dispositivo transdérmico, la formulación puede, p. ej., ser un parche transdérmico, un esparadrapo transdérmico, un disco transdérmico o un dispositivo transdérmico iontoforético.

- 25 Las formas farmacéuticas transdérmicas usadas de acuerdo con la invención pueden incluir capas de refuerzo hechas de materiales farmacéuticamente aceptables que son impermeables a la buprenorfina. La capa de refuerzo puede servir como superficie protectora para la buprenorfina y puede también proporcionar una función de soporte. Ejemplos de materiales adecuados para preparar la capa de refuerzo son películas de polietileno, polipropileno, polivinilcloruro, poliuretano, poliésteres tal como poli(ftalato de etileno) de alta y baja densidad, hojas metálicas, laminados de hojas metálicas de películas de polímeros adecuados, telas textiles y similares. La capa de refuerzo puede ser de cualquier espesor adecuado el cual puede proporcionar las funciones de protección y soporte deseadas. Un espesor adecuado puede ser, p. ej., desde 10 micras a 200 micras.

- 35 En ciertas realizaciones, las formas farmacéuticas transdérmicas usadas de acuerdo con la invención contienen una capa de matriz polimérica biológicamente aceptable. Generalmente, los polímeros usados para formar la capa de matriz polimérica son capaces de permitir que la buprenorfina la atraviese a una velocidad controlada. Una lista no limitante de materiales ejemplares para ser incluidos en la matriz polimérica incluyen polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/etilacrilato, copolímeros de acetato de etilenvinil, siliconas, goma natural o sintética, ésteres poliacrílicos y copolímeros de los mismos, poliuretanos, poliisobutileno, polietileno clorinado, polivinilcloruro, copolímero de cloruro de vinilo y vinil acetato, polimetacrilatos, cloruro de polivinilideno, poli(tereftalato de etileno), copolímero de etilenvinil alcohol, 40 copolímero etilen-viniloxietanol, siliconas, copolímeros de silicona tales como copolímeros de polisiloxano-polimetacrilato, polímeros de celulosa (p. ej., etil celulosa, y ésteres de celulosa), policarbonatos, politetrafluoroetileno y mezclas de los mismos.

- 45 La capa de la matriz polimérica puede incluir opcionalmente un agente reticulante farmacéuticamente aceptable tal como, p. ej., tetrapropoxi silano.

- 50 En ciertas realizaciones, los sistemas de liberación transdérmica usados de acuerdo con los procedimientos de la presente invención incluyen una capa adhesiva para fijar la forma farmacéutica a la piel del paciente por un periodo de administración deseado, p. ej., alrededor de 1 día, alrededor de 2 días, alrededor de 3 días, alrededor de 4 días, alrededor de 5 días, alrededor de 6 días, o alrededor de 7 días. Si la capa adhesiva de la forma farmacéutica no proporciona la adhesión por el periodo de tiempo deseado, es posible mantener el contacto entre la forma farmacéutica con la piel, p. ej., al fijar la forma farmacéutica a la piel del paciente con una cinta adhesiva.

- 55 La capa adhesiva puede incluir un adhesivo tal como polímeros adhesivos poliacrílicos, copolímeros de acrilato (p. ej., poliácrlato) y polímeros adhesivos de poliisobutileno.

- 60 Las formas farmacéuticas transdérmicas que pueden ser usadas de acuerdo con la presente invención pueden opcionalmente incluir un agente mejorador de la permeabilidad. Los agentes mejoradores de la permeabilidad son compuestos que promueven la penetración y/o absorción de la buprenorfina al torrente sanguíneo del paciente. Una lista no limitante de agentes mejoradores de la permeabilidad incluye glicoles de polietileno, surfactantes, y similares.

- 65 En una realización, la forma farmacéutica transdérmica que puede ser usada de acuerdo con la presente invención incluye una capa de refuerzo no permeable que comprende, p. ej., un poliéster, una capa adhesiva

comprendiendo, p. ej., poliacrilato; y una matriz comprendiendo el/los agente(s) y otros excipientes tales como suavizantes, mejoradores de la permeabilidad, agentes viscosantes y similares.

La buprenorfina puede ser incluida en el dispositivo en un depósito de fármaco, matriz de fármaco, o una capa adhesiva/fármaco. Preferentemente, el agente activo es buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Ciertos sistemas de liberación transdérmica preferidos también incluyen un agente suavizante. Los agentes suavizantes adecuados incluyen alcoholes superiores, tales como dodecanol, undecanol, octanol, ésteres de ácidos carboxílicos, diésteres de ácidos dicarboxílicos y triglicéridos. Ejemplos adicionales de suavizantes adecuados son alcoholes multivalentes, tales como, ácido levulínico, ácidos caprílicos, glicerol y 1,2-propanediol, los que también pueden estar eterificados por un polietilen glicol.

Un disolvente para la buprenorfina también puede ser incluido en el sistema de liberación transdérmico de la presente invención. Una lista no limitante de disolventes adecuados incluye aquellos con al menos un grupo ácido, tales como, monoésteres de ácidos dicarboxílico (p. ej., monometilglutarato y monometiladipato).

En ciertas realizaciones, la forma farmacéutica transdérmica incluye una capa protectora retirable. La capa protectora retirable es separada antes de la aplicación, y puede comprender los materiales usados para la producción de la capa de refuerzo descrita anteriormente con la condición de que sean retirables, p. ej., por medio de un tratamiento con silicona. Otras capas protectoras retirables incluyen polietrafluoroetileno, papel tratado, alofano, cloruro de polivinilo, y similares. Generalmente, la capa protectora retirable está en contacto con la capa adhesiva y proporciona un medio conveniente de mantenimiento de integridad de la capa adhesiva hasta el momento de la aplicación deseada.

El sistema transdérmico utilizado en la presente invención es usado al adherir el sistema transdérmico a una superficie dérmica de un paciente. La superficie dérmica debe estar limpia e intacta. En ciertas realizaciones, el sistema transdérmico será suficientemente adhesivo para permanecer adherido a la piel del paciente durante las actividades cotidianas normales y por un adecuado periodo de tiempo. En otras realizaciones, puede ser necesario asegurar adicionalmente el sistema transdérmico al paciente, p. ej., envolviendo cinta o un vendaje médico alrededor del área a la cual el sistema transdérmico ha sido aplicado.

En algunas realizaciones, el sistema transdérmico puede ser cortado o separado de otra forma en dos o más partes separadas para ajustar la cantidad de buprenorfina que será suministrada al paciente. Por ejemplo, el sistema transdérmico puede incluir perforaciones o líneas a lo largo para cortar o dividir el sistema transdérmico en múltiples dosis.

Comprimidos y láminas en contacto con mucosas

En ciertas realizaciones, la buprenorfina puede ser formulada para ser aplicada al tejido mucoso. Tal formulación puede ser un comprimido, una lámina o un espray adaptado para administración lingual (es decir, para ser ubicado sobre la lengua), sublingual (es decir, para ser ubicado bajo la lengua), bucal (es decir, para ser aplicado en la boca), o gingival (es decir, para ser aplicado a las encías). Un beneficio de tal administración es la evitación o reducción del metabolismo de primer paso asociado con la administración oral.

Comprimidos y láminas sublinguales, linguales, bucales y gingivales son formulados para desintegrarse fácilmente en la boca y, así, proporcionar la absorción de la buprenorfina en la cavidad bucal en un periodo de tiempo relativamente corto. Tales formas pueden contener excipientes solubles adecuados tales como lactosa, manitol, dextrosa, sacarosa o mezclas de los mismos. Tales formas también pueden contener agentes granulantes y desintegrantes tales como almidón, dióxido de sílice, o glicolato sódico de almidón, agentes aglutinantes tales como povidona o hidroxipropil-metil celulosa y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Tales formas también pueden comprender un vehículo polimérico bioerosionable que opcionalmente puede servir para adherir la forma farmacéutica a la mucosa sublingual, lingual, bucal, o gingival.

En algunas realizaciones, la buprenorfina puede estar formulada como un gel en la forma de una lámina o tira. La lámina debe ser capaz de desintegrarse rápidamente, p. ej., en alrededor de 0,5 segundos a 120 segundos desde el contacto con una superficie en la cavidad bucal. En ciertas realizaciones, la lámina es capaz de desintegrarse dentro de alrededor de 0,5 segundos a alrededor de 60 segundos, o en menos que alrededor de 5 segundos, o en menos que alrededor de 10 segundos, o en menos que alrededor de 15 segundos, o en menos que alrededor de 20 segundos, o en menos que alrededor de 30 segundos, o en menos que alrededor de 45 segundos.

La lámina puede comprender polímeros hidrofílicos (solubles en agua e inflables en agua) que se adhieren a una superficie húmeda en la cavidad bucal. Los vehículos poliméricos pueden ser seleccionados de entre polímeros de ácidos acrílicos, polivinilalcoholes hidrolizados, óxidos de polietileno, poliacrilatos, polímeros de

vinilo, polivinilpirrolidonas, dextranos, goma guar, pectinas; almidones, y polímeros celulósicos, entre otros.

Los comprimidos o láminas mucosales también pueden incluir un mejorador de la permeabilidad para aumentar la velocidad a la cual la buprenorfina es permeada a través del tejido mucoso al cual es aplicado, p. ej., la mucosa bucal, lingual, gingival, o sublingual. Los mejoradores de la permeabilidad puede ser seleccionados de entre dimetilsulfóxido («DMSO»), dimetil formamida («DMF»), N,N-dimetilacetamida («DMA»), decilmetilsulfóxido («C₁₀MSO»), monolaurato de polietilenglicol («PEGML»), monolaurato de glicerol, lecitina, azacicloheptan-2-onas 1-sustituidas, alcoholes, y surfactantes, entre otros.

Los siguientes ejemplos se presentan para ayudar en la comprensión de la invención y no deben ser interpretados como específicamente limitantes de la invención descrita y reivindicada en el presente documento. Las variaciones de la invención, incluyendo la sustitución de todos los equivalentes conocidos o por desarrollar, que estarían dentro del alcance del experto en la materia, así como cambios en la formulación o cambios menores en el diseño experimental, se han de considerar dentro del alcance de la invención incorporada en el presente documento.

Ejemplos

En los ejemplos siguientes, además de en las representaciones gráficas relacionadas: sulfato de morfina es referido como morfina, sulfato de morfina y MS; base libre de buprenorfina es referida como buprenorfina, base libre de buprenorfina y Bup; clorhidrato de oxicodona es referido como oxicodona, clorhidrato de oxicodona y Oxi.

Ejemplo 1

El efecto de la morfina sola en el tránsito GI

Ejemplo 1A

Sujetos de la prueba: ratas macho Sprague-Dawley, 200-230 g; n=10/grupo.

Se administró por vía subcutánea (SC) sulfato de morfina (1-10 mg/kg) o solución salina normal al 0,9 % (vehículo) a los sujetos de la prueba. 0,5 horas después, se les administró oralmente (PO) una comida de carbón (1 ml/100 gramos) a los sujetos de la prueba.

Una hora después de la comida de carbón, los sujetos de la prueba fueron sometidos a eutanasia con CO₂ y el tracto gastrointestinal fue extraído desde el estómago al ciego. Se registró la longitud del intestino delgado y la distancia (cm) hasta el extremo delantero del carbón. Los datos fueron analizados usando ANOVA unidireccional seguido por la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett donde *P<0,05, **P<0,01 y ***P < 0,001. Los datos son representados como los promedios + E.E.M. Los resultados mostrados en la Figura 1A demuestran que la morfina disminuye el tránsito gastrointestinal como resulta evidente por el % de disminución del intestino delgado recorrido por la comida de carbón después del tratamiento con morfina comparado con los animales tratados con vehículo. Este efecto dependió de la dosis, habiendo una magnitud mayor del efecto observado con un aumento en la dosis.

Ejemplo 1B

Sujetos de la prueba: ratas macho Sprague-Dawley, 200-230 g; n=10/grupo.

Se administró por vía SC sulfato de morfina (1-10 mg/kg) o solución salina normal al 0,9 % (vehículo) a los sujetos de la prueba. 0,5 horas después, se les administró PO una comida de carbón (1 ml/100 gramos) a los sujetos de la prueba. Una hora después de la comida de carbón, los sujetos de la prueba fueron sometidos a eutanasia con CO₂ y el tracto gastrointestinal fue extraído y pesado. Los datos fueron analizados usando ANOVA unidireccional seguido por la prueba de comparaciones múltiples donde *P<0,05, **P<0,01 y ***P < 0,001. Los datos son representados como los promedios + E.E.M. Se muestran los resultados en la Figura 1B. Los resultados mostrados en la Figura 1B demuestran que la morfina disminuye el tránsito gastrointestinal como se observa por un aumento en el peso del estómago debido al retraso de la evacuación gástrica. Este efecto dependió de la dosis, habiendo una magnitud mayor del efecto observado con un aumento en la dosis.

Ejemplo 2

El efecto de la morfina en la latencia de respuesta con la prueba de la placa caliente en ratas

Ejemplo 2A

Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 200-230 g; n=10/grupo.

- 5 Se disolvió sulfato de morfina (1-10 mg/kg) en solución salina normal al 0,9 % (SSN) (vehículo) y se administró por vía SC 1 hora antes de la prueba respecto al vehículo. Los datos fueron analizados con ANOVA bidireccional usando una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, ***P<0,001.
- 10 Los resultados mostrados en la Figura 2A demostraron que la morfina proporciona analgesia como es evidente por el aumento en la latencia de la respuesta nocifensiva. Este efecto dependió de la dosis, habiendo una magnitud mayor del efecto observado con un aumento en la dosis.

Ejemplo 2B

15 **Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 200-230 g; n=10/grupo.**

- Se disolvió sulfato de morfina (1-10 mg/kg) en solución salina normal al 0,9 % (SSN) (vehículo) y se administró por vía SC 1 hora antes de la prueba respecto al vehículo. %MEP= porcentaje de máximo efecto posible. %MEP= (latencia de la prueba-valor basal)/(límite-valor basal). Los datos fueron analizados usando una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, ***P<0,001.
- 20 Los resultados mostrados en la Figura 2B demostraron que la morfina proporciona analgesia como es evidente por un aumento en el % del máximo efecto posible (una transformación normalizada de la latencia a la respuesta nocifensiva). Este efecto dependió de la dosis, habiendo una magnitud mayor del efecto observado con un aumento en la dosis.
- 25

Ejemplo 3

30 **El efecto de la morfina en la latencia de respuesta en la prueba de retirada de la cola**

Ejemplo 3A

Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 200-230 g; n=10/grupo.

- 35 Se disolvió sulfato de morfina (1-10 mg/kg) en solución salina normal al 0,9 % (SSN) (vehículo) y se administró por vía SC 1 hora antes de la prueba respecto al vehículo. Los datos fueron analizados con ANOVA bidireccional usando una prueba *post-hoc* de Bonferroni, *P<0,05, ***P<0,001.
- 40 Los resultados mostrados en la Figura 3A demostraron que la morfina proporciona analgesia como es evidente por el aumento en la latencia de la respuesta nocifensiva. Este efecto dependió de la dosis, habiendo una magnitud mayor del efecto observado con un aumento en la dosis.

Ejemplo 3B

45 **Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 200-230 g; n=10/grupo.**

- Se disolvió sulfato de morfina (1-10 mg/kg) en solución salina normal al 0,9 % (SSN) (vehículo) y se administró por vía SC 1 hora antes de la prueba respecto al vehículo. %MEP= porcentaje de máximo efecto posible. %MEP= (latencia de la prueba-valor basal)/(límite(20 s)-valor basal)*100. Los datos fueron analizados con ANOVA bidireccional usando una prueba *post-hoc* de Bonferroni, *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001.
- 50 Los resultados mostrados en la Figura 3B demostraron que la morfina proporciona analgesia como es evidente por un aumento en el % del máximo efecto posible (una transformación normalizada de la latencia a la respuesta nocifensiva). Este efecto dependió de la dosis, habiendo una magnitud mayor del efecto observado con un aumento en la dosis.
- 55

Ejemplo 4

60 **El efecto de la buprenorfina sola en el tránsito GI**

Ejemplo 4A

Sujetos de prueba: ratas macho Sprague-Dawley, 220-240 g; n=10/grupo.

- 65 Se administró sulfato de morfina (10 mg/kg), base libre de buprenorfina (0,005-1 mg/kg)(Bup) o hidroxipropil-

beta-ciclodextrina al 25 % (HPBCD; vehículo) por vía SC a los sujetos de la prueba. 0,5 horas después, se les administró PO a los sujetos de la prueba una comida de carbón (1 ml/100 gramos).

Una hora después de la comida de carbón, los sujetos de la prueba fueron sometidos a eutanasia con CO₂ y el tracto gastrointestinal fue extraído desde el estómago al ciego. Se registró la longitud del intestino delgado y la distancia (cm) hasta el extremo delantero del carbón. Los datos fueron analizados usando ANOVA unidireccional seguido por la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni donde *P<0,05, **P<0,01 y ***P<0,001 frente al vehículo. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

Los resultados mostrados en la Figura 4A demuestra que la buprenorfina disminuye el tránsito gastrointestinal como resulta evidente por el % de disminución del intestino delgado recorrido por la comida de carbón después del tratamiento con buprenorfina comparado con los animales tratados con vehículo. El efecto fue de una magnitud menor al compararlo ya fuera con morfina u oxycodona y se observó un «efecto suelo» tal que con un aumento de dosis no se observó retraso adicional del tránsito GI.

Ejemplo 4B

Sujetos de la prueba: ratas macho Sprague-Dawley, 203-235 g; n=10-11/grupo.

Se aplicó una dosis a las ratas de buprenorfina/Bup o vehículo (HPBCD al 25 %) PO 1 hora antes de la administración de la comida de carbón (1 ml/100 gramos), mientras que a otras se les dio 10 mg/kg de sulfato de morfina 0,5 horas antes de la comida de carbón. Una hora después de la comida de carbón, todas las ratas fueron sometidas a eutanasia con CO₂ y el tracto gastrointestinal fue extraído desde el estómago al ciego. Se registró la longitud del intestino delgado y la distancia (cm) hasta el extremo delantero del carbón. Los datos fueron analizados usando ANOVA unidireccional con una prueba posterior de Bonferroni donde ***P<0,0001 frente al vehículo. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

Los resultados mostrados en la Figura 4B demuestran que 3-100 mg/kg PO de Bup sola no alteran el tránsito GI en la rata.

Ejemplo 5

El efecto de la buprenorfina en la latencia de respuesta con la prueba de la placa caliente en ratas

Ejemplo 5A

Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 225-253 g; n=10/grupo.

Se formuló la base libre de buprenorfina (0,01-1 mg/kg) en HPBCD al 25 % (vehículo). Se disolvió sulfato de morfina (10 mg/kg), el control positivo, en SSN al 0,9 % (vehículo). Las formulaciones fueron administradas por vía SC 1 hora antes de la prueba respecto al vehículo. Los datos fueron analizados mediante ANOVA bidireccional usando una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, donde *P<0,05 y ***P<0,001. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

Los resultados mostrados en la Figura 5A demostraron que la buprenorfina proporciona analgesia como es evidente por el aumento en la latencia de la respuesta nocifensiva. Este efecto dependió de la dosis, habiendo una magnitud mayor del efecto observado con un aumento en la dosis.

Ejemplo 5B

Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 225-253 g; n=10/grupo.

Se formuló la base libre de buprenorfina (0,01-1 mg/kg) en HPBCD al 25 % (vehículo). Se disolvió sulfato de morfina (10 mg/kg) en SSN al 0,9 % (vehículo). Las formulaciones fueron administradas por vía SC 1 hora antes de la prueba respecto al vehículo. %MEP= porcentaje de máximo efecto posible. %MEP= (latencia de la prueba-valor basal)/(límite(30 s)-valor basal). Los datos fueron analizados mediante ANOVA bidireccional usando una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni para el análisis *post-hoc*, donde *P<0,05 y ***P<0,001. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

Los resultados mostrados en la Figura 5B demostraron que la buprenorfina proporciona analgesia como es evidente por un aumento en el % del máximo efecto posible (una transformación normalizada de la latencia a la respuesta nocifensiva). Este efecto dependió de la dosis, habiendo una magnitud mayor del efecto observado con un aumento en la dosis.

Ejemplo 5C

Sujetos de la prueba: ratas macho Sprague-Dawley, 217-249 g; n=10-21/grupo.

Se administró buprenorfina/Bup o vehículo (HPBCD al 25 %) PO 1 hora antes de la prueba. El control positivo, sulfato de morfina en SN al 0,9 %, fue administrado por vía SC 1 hora antes de la prueba. Las ratas fueron evaluadas un día antes (referencia basal) y a continuación 1, 3 y 5 horas después de la administración. La placa caliente fue ajustada a 52 °C y el límite fue de 30 segundos. Los datos fueron analizados mediante ANOVA bidireccional usando una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, donde *P<0,05, ***P<0,001 y ****P<0,0001 respecto al vehículo. Los datos son representados como los promedios + E.E.M. de dos estudios combinados.

Los resultados mostrados en la Figura 5C demuestran que la buprenorfina mitiga el dolor agudo a DEM de 3 mg/kg.

Ejemplo 6

El efecto de la buprenorfina en la latencia de respuesta en la prueba de retirada de la cola en ratas

Ejemplo 6A

Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 200-230 g; n=10/grupo. Se formuló la base libre de buprenorfina (0,01-1 mg/kg) en SSN al 0,9 % (vehículo). Se disolvió sulfato de morfina (10 mg/kg) en SSN al 0,9 % (vehículo). Las formulaciones fueron administradas por vía SC 1 hora antes de la prueba respecto al vehículo. Los datos fueron analizados mediante ANOVA bidireccional usando una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, *P<0,05, ***P<0,001.

Los resultados mostrados en la Figura 6A demostraron que la buprenorfina proporciona analgesia como es evidente por el aumento en la latencia de la respuesta nocifensiva. Este efecto dependió de la dosis, habiendo una magnitud mayor del efecto observado con un aumento en la dosis.

Ejemplo 6B

Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 200-230 g; n=10/grupo.

Se formuló la base libre de buprenorfina (0,01-1 mg/kg) en HPBCD al 25 % (vehículo). Se disolvió sulfato de morfina (10 mg/kg) en SSN al 0,9 % (vehículo). Las formulaciones fueron administradas por vía SC 1 hora antes de la prueba respecto al vehículo. %MEP= porcentaje de máximo efecto posible. %MEP= (latencia de la prueba-valor basal)/(límite(20 s)-valor basal)*100. Los datos fueron analizados con ANOVA bidireccional usando una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, ***P<0,001.

Los resultados mostrados en la Figura 6B demuestran el % de buprenorfina del posible efecto máximo (una transformación normalizada de la latencia a la respuesta nocifensiva). Este efecto dependió de la dosis, habiendo una magnitud mayor del efecto observado con un aumento en la dosis.

Ejemplo 6C

Sujetos de la prueba: ratas macho Sprague-Dawley, 217-261 g; n=10-21/grupo.

Se administró buprenorfina base/Bup o vehículo (HPBCD al 25 %) PO 1 hora antes de la prueba. El control positivo, sulfato de morfina en SN al 0,9 %, fue administrado por vía SC 1 hora antes de la prueba. Las ratas fueron evaluadas un día antes (referencia basal) y a continuación 1, 3 y 5 horas después de la administración. La retirada de la cola fue ajustada a una intensidad de 40 y a un límite de 20 segundos. Los datos fueron analizados mediante ANOVA bidireccional usando una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, donde *P<0,05, ***P<0,001 y ****P<0,0001. Los datos son representados como los promedios + E.E.M. de dos estudios combinados.

Los resultados mostrados en la Figura 6C demuestran que la buprenorfina mitiga el dolor agudo a DEM ≤ 1 mg/kg PO.

Ejemplo 7

El efecto de la oxicodona sola en el tránsito GI

Ejemplo 7A

Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 207-255 g; n=10/grupo.

- 5 Se administró sulfato de morfina (10 mg/kg), clorhidrato de oxicodona (0,3-5 mg/kg), o solución salina (vehículo) por vía SC 0,5 horas (morfina) o 1 hora (oxicodona, vehículo) antes de la administración PO de una comida de carbón (1 ml/100 gramos). Una hora después, las ratas de la prueba fueron sometidas a eutanasia con CO₂ y el tracto gastrointestinal fue extraído desde el estómago al ciego. Se registraron la longitud del intestino delgado y la distancia (cm) hasta el extremo delantero del carbón. Los datos fueron analizados usando ANOVA unidireccional seguido por la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett donde ***P<0,001. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

15 Los resultados mostrados en la Figura 7A demuestran que la oxicodona disminuye el tránsito gastrointestinal como resulta evidente por el % de disminución del intestino delgado recorrido por la comida de carbón después del tratamiento con oxicodona en comparación con los animales tratados con vehículo. Este efecto dependió de la dosis, habiendo una magnitud mayor del efecto observado con un aumento en la dosis.

Ejemplo 7B

20 **Sujetos de la prueba: ratas macho Sprague-Dawley, 207-255 g; n=10/grupo.**

- 25 Se administraron el sulfato de morfina, el control positivo, el clorhidrato de oxicodona, o la solución salina (vehículo) por vía SC, ya fuera 0,5 horas (morfina) o 1 hora (oxicodona, vehículo) antes de la administración PO de la comida de carbón (1 ml/100 gramos). Una hora después, las ratas fueron sometidas a eutanasia con CO₂ y el tracto gastrointestinal fue extraído desde el estómago al ciego. Se registró la longitud del intestino delgado y la distancia (cm) hasta el extremo delantero del carbón. Los datos fueron analizados usando ANOVA unidireccional seguido por la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett donde ***P<0,001. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

30 Se muestran los resultados en la Figura 7B.

Ejemplo 7C

Sujetos de la prueba: ratas macho Sprague-Dawley, 225-255 g; n=10/grupo.

- 35 Se administraron el clorhidrato de oxicodona, o el agua (vehículo) PO, mientras que el sulfato de morfina, el control positivo, fue administrado por vía SC, ya fuera 0,5 horas (morfina) o 1 hora (clorhidrato de oxicodona, vehículo) antes de la administración PO de la comida de carbón (1 ml/100 gramos). Una hora después, las ratas fueron sometidas a eutanasia con CO₂ y el tracto gastrointestinal fue extraído desde el estómago al ciego. Se registró la longitud del intestino delgado y la distancia (cm) hasta el extremo delantero del carbón. Los datos fueron analizados usando ANOVA unidireccional seguido por la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett donde **P<0,01 y ***P<0,001. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

45 **Se muestran los resultados en la Figura 7C.**

Ejemplo 7D

Sujetos de la prueba: ratas macho Sprague-Dawley, 197-252 g en el día de la prueba; n=9-11/grupo.

- 50 Se administró a las ratas una dosis de clorhidrato de oxicodona/Oxi o vehículo (agua) PO una vez al día durante 5 días (crónico). A los grupos adicionales se les administró una única dosis en el día 5 (agudo). Una hora después de la administración de Oxi, se les administró PO una comida de carbón (1 ml/100 gramos). Una hora después de la comida de carbón, todas las ratas fueron sometidas a eutanasia con CO₂ y el tracto gastrointestinal fue extraído desde el estómago al ciego. Se registró la longitud del intestino delgado y la distancia (cm) hasta el extremo delantero del carbón. Los datos fueron analizados usando ANOVA unidireccional con la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, donde * P<0,05, ****P<0,0001 frente a vehículo (crónico), ### frente a oxicodona (agudo). Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

60 Los resultados mostrados en la Figura 7D demuestran que la administración repetida de oxicodona produce alguna tolerancia en sus efectos agudos respecto a la inhibición del tránsito GI.

Ejemplo 8

El efecto de la oxicodona en la latencia de respuesta con la prueba de la placa caliente en ratas

65

Ejemplo 8A

Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 234-279 g; n=10/grupo.

Se disolvió el clorhidrato de oxicodona (0,3-5 mg/kg) en solución salina normal al 0,9 % (SSN) (vehículo) y se administró por vía SC 1 hora antes de la prueba respecto al vehículo. La placa caliente fue ajustada a 52 °C y el límite fue de 30 segundos. Los datos fueron analizados con ANOVA bidireccional usando una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, donde ****P<0,0001. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

Los resultados mostrados en la Figura 8A demostraron que la oxicodona proporciona analgesia como es evidente por el aumento en la latencia de la respuesta nocifensiva. Este efecto dependió de la dosis, habiendo una magnitud mayor del efecto observado con un aumento en la dosis.

Ejemplo 8B

Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 234-279 g; n=10/grupo. El compuesto fue administrado por vía SC 1 hora antes de la prueba. Se disolvió el clorhidrato de oxicodona (0,3-5 mg/kg) en solución salina normal al 0,9 % (SSN) (vehículo) y se administró por vía SC 1 hora antes de la prueba respecto al vehículo. La placa caliente fue ajustada a 52 °C y el límite fue de 30 segundos. %MEP= Porcentaje de máximo efecto posible. %MEP= (latencia de la prueba-valor basal)/(límite(30 s)-valor basal). Los datos fueron analizados mediante ANOVA bidireccional usando una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni para el análisis *post-hoc*, ****P<0,000. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

Los resultados mostrados en la Figura 8B demostraron que la oxicodona proporciona analgesia como es evidente por un aumento en el % del máximo efecto posible (una transformación normalizada de la latencia a la respuesta nocifensiva). Este efecto dependió de la dosis, habiendo una magnitud mayor del efecto observado con un aumento en la dosis.

Ejemplo 8C

Sujetos de la prueba: ratas macho Sprague-Dawley, 200-230 g; n=10/grupo.

Se administró clorhidrato de oxicodona por vía SC 1 hora antes de la prueba. Se evaluó la latencia térmica el día antes (referencia basal) y a continuación 1, 3 y 5 horas después de la administración con oxicodona. La placa caliente fue ajustada a 52 °C y el límite fue de 30 segundos. Se disolvió oxicodona en SN al 0,9 % (vehículo). Nota: a 10 mg/kg, 4 de las 10 ratas fueron encontradas muertas a las 3 horas. Los datos fueron analizados usando ANOVA bidireccional con la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, para análisis *post-hoc*, donde, ***P<0,001. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

Los resultados mostrados en la Figura 8C demuestran que la oxicodona mitiga el dolor agudo en ratas; DEM =3 mg/kg SC.

Ejemplo 8D

Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 226-251 g; n=10/grupo.

Se administró clorhidrato de oxicodona PO 1 hora antes de la prueba, mientras que el sulfato de morfina, el control positivo, fue administrado por vía SC 1 hora antes de la prueba. Se evaluó el comportamiento el día antes (referencia basal) y a continuación 1, 3, 5 y 24 horas después de la administración del compuesto. La placa caliente fue ajustada a 52 °C y el límite fue de 30 segundos. Se disolvió la oxicodona en agua (vehículo), mientras que el sulfato de morfina fue disuelto en SN al 0,9 %. Los datos fueron analizados con ANOVA bidireccional usando una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, donde ****P<0,0001.

Los resultados mostrados en la Figura 8D demuestran que la oxicodona mitiga el dolor agudo en ratas; DEM = 10 mg/kg PO.

Ejemplo 9

El efecto de la oxicodona en la latencia de respuesta en la prueba de retirada de la cola en ratas

Ejemplo 9A

Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 234-279 g; n=10/grupo.

Se disolvió el clorhidrato de oxycodona (0,3-5 mg/kg) en solución salina normal al 0,9 % (SSN) (vehículo) y se administró por vía SC 1 hora antes de la prueba respecto al vehículo. Los datos fueron analizados con ANOVA bidireccional usando una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, ****P<0,001.

Los resultados mostrados en la Figura 9A demostraron que la oxycodona proporciona analgesia como es evidente por el aumento en la latencia de la respuesta nocifensiva. Este efecto dependió de la dosis, habiendo una magnitud mayor del efecto observado con un aumento en la dosis.

Ejemplo 9B

Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 234-279 g; n=10/grupo.

Se disolvió el clorhidrato de oxycodona (0,3-5 mg/kg) en solución salina normal al 0,9 % (SSN) (vehículo) y se administró por vía SC 1 hora antes de la prueba respecto al vehículo. %MEP= porcentaje de máximo efecto posible. %MEP= (latencia de la prueba-valor basal)/(límite(20 s)-valor basal)*100. Los datos fueron analizados con ANOVA bidireccional usando una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, ****P<0,001.

Los resultados mostrados en la Figura 9B demostraron que la oxycodona proporciona analgesia como es evidente por un aumento en el % del máximo efecto posible (una transformación normalizada de la latencia a la respuesta nocifensiva). Este efecto dependió de la dosis, habiendo una magnitud mayor del efecto observado con un aumento en la dosis.

Ejemplo 9C

Sujetos de la prueba: ratas macho Sprague-Dawley, 200-230 g; n=10/grupo.

Se administraron el clorhidrato de oxycodona y el vehículo por vía SC 1 hora antes de la prueba. Las ratas fueron evaluadas un día antes (referencia basal) y a continuación 1, 3 y 5 horas después de la administración de oxycodona. La retirada de la cola fue ajustada a una intensidad de 40 y el límite fue de 20 segundos. Se disolvió oxycodona al 0,9 % (vehículo). Nota: para el grupo con una dosis de 10 mg/kg, 4 de 10 ratas fueron encontradas muertas en el punto temporal de 3 h. Los datos fueron analizados usando ANOVA bidireccional seguido por una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, donde, *P<0,05 y ****P<0,001.

Los resultados mostrados en la Figura 9C demuestran que la oxycodona mitiga el dolor agudo en ratas; DEM = 3 mg/kg SC.

Ejemplo 9D

Sujetos de la prueba: ratas macho Sprague-Dawley, 226-251 g; n=10/grupo.

Se administró clorhidrato de oxycodona PO 1 hora antes de la prueba, mientras que el sulfato de morfina, el control positivo, fue administrado por vía SC 1 hora antes de la prueba. Se evaluó el comportamiento el día antes de la administración (referencia basal) y a continuación 1, 3, 5 y 24 horas después de la administración del compuesto. La retirada de la cola fue ajustada a una intensidad de 40 y se usaron 20 segundos como el límite. Se disolvió la oxycodona en agua (vehículo), mientras que la morfina fue disuelta en SN al 0,9 %. Los datos fueron analizados mediante ANOVA bidireccional usando una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, donde *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 y ****P<0,0001.

Los resultados mostrados en la Figura 9D demuestran que la oxycodona mitiga el dolor agudo en ratas; DEM = 10mg/kg PO.

Ejemplo 10

El efecto de la buprenorfina sobre la inhibición del tránsito GI inducido por morfina

Sujetos de la prueba: ratas macho Sprague-Dawley, 220-240 g; n=8-21/grupo.

Se administró base libre de buprenorfina (0,0005-1 mg/kg) (Bup) o hidroxilpropil-betaciclodextrina al 25 % (HPBCD; vehículo) por vía SC a los sujetos de la prueba. 1 hora después, se administró una dosis SC de 10 mg/kg de sulfato de morfina o solución salina. 0,5 horas después de la inyección de morfina o solución salina, se administró a los sujetos de la prueba PO una comida de carbón (1 ml/100 gramos).

Una hora después de la comida de carbón, los sujetos de la prueba fueron sometidos a eutanasia con CO₂ y el tracto gastrointestinal fue extraído desde el estómago al ciego. Se registró la longitud del intestino delgado y la distancia (cm) hasta el extremo delantero del carbón. Los datos fueron analizados mediante ANOVA

unidireccional seguido por la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni. * $P < 0,05$, *** $P < 0,001$ frente a vehículo/solución salina y #### $P < 0,001$ frente a vehículo/morfina. Los datos son representados como los promedios + E.E.M. Los resultados mostrados en la Figura 10 demuestran que la buprenorfina, cuando es administrada antes que la morfina, previene el retraso del tránsito GI inducido por morfina. Este efecto dependió de la dosis, habiendo una magnitud mayor del efecto observado con un aumento en la dosis.

Ejemplo 11

El efecto de la buprenorfina coadministrada con morfina en el tránsito GI de la rata

Sujetos de la prueba: ratas macho Sprague-Dawley, 226-260 g; n=10/grupo.

Se administró la base libre de buprenorfina (0,0005-1 mg/kg) (Bup) o hidroxilpropil-betaciclodextrina al 25 % (HPBCD; vehículo) por vía SC a los sujetos de la prueba inmediatamente antes de la administración SC de una dosis de sulfato de morfina de 10 mg/kg o solución salina (coadministración; sitios diferentes). 0,5 horas después de la inyección de morfina, se administró a los sujetos de la prueba PO una comida de carbón (1 ml/100 gramos).

Una hora después de la comida de carbón, los sujetos de la prueba fueron sometidos a eutanasia con CO_2 y el tracto gastrointestinal fue extraído desde el estómago al ciego. Se registró la longitud del intestino delgado y la distancia (cm) hasta el extremo delantero del carbón. Los datos fueron analizados mediante ANOVA unidireccional seguido por la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni. * $P < 0,05$, *** $P < 0,0001$ frente a vehículo/solución salina y #### $P < 0,0001$ frente a vehículo/morfina. Los datos son representados como los promedios + E.E.M. Los resultados mostrados en la Figura 11 demuestran que la buprenorfina, cuando es coadministrada con la morfina, previene el retraso en el tránsito GI inducido por morfina. Este efecto dependió de la dosis, habiendo una magnitud mayor del efecto observado con un aumento en la dosis.

Ejemplo 12

El Efecto de la buprenorfina y la morfina en la latencia de la respuesta en la prueba de la placa caliente

Ejemplo 12A

Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 220-243 g; n=10/grupo.

Se formuló la base libre de buprenorfina (0,005-1 mg/kg) en HPBCD al 25 % (vehículo), mientras que el sulfato de morfina (10 mg/kg), el control positivo, se disolvió en SSN al 0,9 % (vehículo).

Se administró la base libre de buprenorfina (0,005-1 mg/kg) por vía SC 1 hora antes del sulfato de morfina (10 mg/kg). Se evaluó la latencia térmica de las ratas el día antes de la administración, a continuación 1,5, 3 y 5 horas después de la administración de morfina. Los datos fueron analizados mediante ANOVA bidireccional usando la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, donde **** $P < 0,0001$ en comparación con el vehículo + vehículo. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

Los resultados mostrados en la Figura 12A demuestran que la buprenorfina, cuando es administrada antes de la morfina, produce algo de erosión de la eficacia analgésica de la morfina, como es evidente por la reducción estadísticamente significativa de la latencia a la respuesta nocifensiva en comparación con la morfina sola. Este efecto dependió de la dosis, habiendo una magnitud mayor del efecto observado con un aumento en la dosis.

Ejemplo 12B

Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 220-243 g; n=10/grupo.

Se formuló la base libre de buprenorfina (0,005-1 mg/kg) en HPBCD al 25 % (vehículo), mientras que el sulfato de morfina (10 mg/kg), el control positivo, se disolvió en SSN al 0,9 % (vehículo). Se administró la base libre de buprenorfina (0,005-1 mg/kg) por vía SC 1 hora antes del sulfato de morfina (10 mg/kg). Se evaluó la latencia térmica de las ratas 1,5, 3 y 5 horas después de la administración de morfina. %MEP= porcentaje de máximo efecto posible. %MEP= (latencia de la prueba-valor basal)/(límite(30 s)-valor basal). Los datos fueron analizados mediante ANOVA bidireccional usando una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni para el análisis *post-hoc*, donde ** $P < 0,01$ y **** $P < 0,0001$. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

Los resultados mostrados en la Figura 12B demuestran que la buprenorfina administrada antes que la morfina produce algo de erosión en la eficacia analgésica de la morfina, como resulta evidente por una reducción estadísticamente significativa en el porcentaje del máximo efecto posible (una transformación normalizada de la latencia a la respuesta nocifensiva) comparado con morfina sola. Este efecto dependió de la dosis, habiendo

una magnitud mayor del efecto observado con un aumento en la dosis.

Ejemplo 13

5 El efecto de la buprenorfina y la morfina en la latencia de la respuesta en la prueba de retirada de la cola en ratas

Ejemplo 13A

10 **Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 198-243 g; n=10/grupo.**

Se formuló la base libre de buprenorfina (0,005-1 mg/kg) en HPBCD al 25 % (vehículo), mientras que el sulfato de morfina (10 mg/kg), el control positivo, se disolvió en SSN al 0,9 % (vehículo). Se administró la base libre de buprenorfina (0,005-1 mg/kg) por vía SC 1 hora antes del sulfato de morfina (10 mg/kg). Se evaluó la latencia a la retirada de la cola en las ratas el día antes de la administración, a continuación 1,5, 3 y 5 horas después de la administración de morfina. Los datos fueron analizados mediante ANOVA bidireccional usando la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, donde ****P<0,0001 en comparación con el vehículo + vehículo. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

20 Los resultados mostrados en la Figura 13A demuestran que la buprenorfina, cuando es administrada antes de la morfina, produce algo de erosión de la eficacia analgésica de la morfina, como es evidente por la reducción estadísticamente significativa de la latencia a la respuesta nocifensiva en comparación con la morfina sola. Este efecto dependió de la dosis, habiendo una magnitud mayor del efecto observado con un aumento en la dosis.

Ejemplo 13B

Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 198-243 g; n=10/grupo.

30 Se formuló la base libre de buprenorfina (0,005-1 mg/kg) en HPBCD al 25 % (vehículo), mientras que el sulfato de morfina (10 mg/kg), el control positivo, se disolvió en SSN al 0,9 % (vehículo). Se administró la base libre de buprenorfina (0,005-1 mg/kg) por vía SC 1 hora antes del sulfato de morfina (10 mg/kg). Se evaluó la latencia térmica de las ratas 1,5, 3 y 5 horas después de la administración de morfina. %MEP= porcentaje de máximo efecto posible. %MEP= (latencia de la prueba-valor basal)/(límite(20 s)-valor basal)*100. Los datos fueron analizados mediante ANOVA bidireccional usando una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni para el análisis *post-hoc*, donde *P<0,05 y ****P<0,001. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

40 Los resultados mostrados en la Figura 13B demuestran que la buprenorfina administrada antes que la morfina produce algo de erosión en la eficacia analgésica de la morfina, como resulta evidente por una reducción estadísticamente significativa en el porcentaje del máximo efecto posible (una transformación normalizada de la latencia a la respuesta nocifensiva) comparado con morfina sola. Este efecto dependió de la dosis, habiendo una magnitud mayor del efecto observado con un aumento en la dosis.

Ejemplo 14

45 El efecto de la buprenorfina y la oxycodona en el tránsito GI

Ejemplo 14A

50 **Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 211-236 g; n=10/grupo.**

Se administró a las ratas una dosis de base libre de buprenorfina (0,005-0,5 mg/kg) o vehículo (25 % HPBCD) por vía SC 1 hora antes de una dosis SC de 8 mg/kg de clorhidrato de oxycodona, 10 mg/kg de sulfato de morfina, o vehículo (solución salina al 0,9 %). Después de 0,5 h (en el caso de la morfina) o 1 hora (otros tratamientos) las ratas recibieron por vía PO una administración de una comida de carbón (1 ml/100 gramos). Una hora después de la administración de la comida de carbón, todas las ratas fueron sometidas a eutanasia con CO₂ y el tracto gastrointestinal fue extraído desde el estómago al ciego. Se registraron la longitud del intestino delgado y la distancia (cm) hasta el extremo delantero del carbón. Los datos fueron analizados usando ANOVA unidireccional y con la prueba posterior de Bonferroni donde **P<0,01, ****P<0,0001 frente al vehículo y #####P<0,0001 frente a vehículo + oxycodona. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

65 Los resultados mostrados en la Figura 14A demuestran que la buprenorfina, cuando es administrada antes que la oxycodona, previene el retraso del tránsito GI inducido por oxycodona. Este efecto dependió de la dosis, habiendo una magnitud mayor del efecto observado con un aumento en la dosis. La buprenorfina muestra una potencia mayor (es decir, se observan efectos significativos a dosis menores) respecto al retraso del tránsito

GI inducido por oxicodona en comparación con el retraso del tránsito GI inducido por morfina.

Ejemplo 14B

5 **Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 211-236 g; n=10/grupo.**

Se administró a las ratas una dosis de base libre de buprenorfina (0,5-3) o vehículo (25 % HPBCD) por vía SC 1 hora antes de una dosis SC de 8 mg/kg de clorhidrato de oxicodona, 10 mg/kg de sulfato de morfina, o vehículo (solución salina al 0,9 %). Después de 0,5 h (en el caso de la morfina) o 1 hora (otros tratamientos) las ratas recibieron por vía PO una administración de una comida de carbón (1 ml/100 gramos). Una hora después de la administración de la comida de carbón, todas las ratas fueron sometidas a eutanasia con CO₂ y el tracto gastrointestinal fue extraído desde el estómago al ciego. Se registraron la longitud del intestino delgado y la distancia (cm) hasta el extremo delantero del carbón. Los datos fueron analizados usando ANOVA unidireccional y con la prueba posterior de Bonferroni donde **P<0,01, ****P<0,0001 frente al vehículo y #####P<0,0001 frente a vehículo + oxi. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

Los resultados mostrados en la Figura 14B demuestran que la buprenorfina, cuando es administrada antes que la oxicodona, previene el retraso del tránsito GI inducido por oxicodona. Se observó un «efecto techo», por lo que un aumento de la dosis de buprenorfina no produjo una mayor magnitud de los efectos.

Ejemplo 15

El efecto de la buprenorfina PO en la inhibición del tránsito GI inducida por oxicodona en ratas

25 **Sujetos de la prueba: ratas macho Sprague-Dawley, 224-253 g; n=10 u 11/grupo.**

Se administró la base libre de buprenorfina (30-300 mg/kg) (Bup) o hidroxilpropil-beta-ciclodextrina al 25 % (HPBCD; vehículo) oralmente a los sujetos de la prueba una hora antes de una administración oral de 100 mg/kg de oxicodona o agua. Una hora después de la administración de la oxicodona oral, se les dio a los sujetos de la prueba una administración PO de una comida de carbón (1 ml/100 gramos).

Una hora después de la comida de carbón, los sujetos de la prueba fueron sometidos a eutanasia con CO₂ y el tracto gastrointestinal fue extraído desde el estómago al ciego. Se registró la longitud del intestino delgado y la distancia (cm) hasta el extremo delantero del carbón. Los datos fueron analizados usando ANOVA unidireccional con una prueba posterior de Bonferroni donde *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 y ****P<0,0001 frente a veh + veh, y #####P<0,0001 frente a veh + oxicodona. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

Se muestran los resultados en la Figura 15.

Ejemplo 16

El efecto de la administración de buprenorfina oral y oxicodona oral PO en el tránsito GI de las ratas

45 **Sujetos de la prueba: ratas macho Sprague-Dawley, 226-265 g; n=10/grupo.**

Se administró la base libre de buprenorfina (3-30 mg/kg) (Bup) o hidroxilpropil-beta-ciclodextrina al 25 % (HPBCD; vehículo) oralmente a los sujetos de la prueba una hora antes de una administración oral de 100 mg/kg de oxicodona o agua. Una hora después de la administración de la oxicodona oral, se les dio a los sujetos de la prueba una administración PO de una comida de carbón (1 ml/100 gramos).

Una hora después de la comida de carbón, los sujetos de la prueba fueron sometidos a eutanasia con CO₂ y el tracto gastrointestinal fue extraído desde el estómago al ciego. Se registró la longitud del intestino delgado y la distancia (cm) hasta el extremo delantero del carbón. Los datos fueron analizados usando ANOVA unidireccional con una prueba posterior de Bonferroni donde *P<0,05, **P<0,01, ****P<0,0001 frente a vehículo + vehículo y #P<0,05 frente a veh + Oxi. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

Se muestran los resultados en la Figura 16.

Ejemplo 17

El efecto de la buprenorfina y la oxicodona en la latencia de la respuesta en la prueba de la placa caliente en ratas

Ejemplo 17A

Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 227-252 g; n=10/grupo.

Se administró la base libre de buprenorfina (0,005-1 mg/kg) o el vehículo (25 % de HPBCD) por vía SC 1 hora antes de la inyección SC de 8 mg/kg de oxycodona o del vehículo (0,9 % de solución salina). Las ratas fueron evaluadas 1 hora después de la inyección de oxycodona. La placa caliente fue ajustada a 52 °C y el límite fue de 30 segundos. Los datos fueron analizados con ANOVA bidireccional usando una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, donde $####P<0,0001$ frente a veh + oxi. Todos los grupos con la dosis de oxycodona fueron significativamente diferentes del vehículo + vehículo a la hora ($P<0,0001$) y $*P<0,05$ a las 3 horas. Los datos son representados como los promedios + E.E.M

Los resultados mostrados en la Figura 17A demuestran que la buprenorfina, cuando es administrada antes que la oxycodona, no produce erosión de la eficacia analgésica de la oxycodona, como es evidente por una falta de reducción estadísticamente significativa en la latencia a la respuesta nocifensiva en comparación con la oxycodona sola. De forma importante, el mismo intervalo de dosis fue efectivo en la prevención del retraso del tránsito GI inducido por oxycodona.

Ejemplo 17B

Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 227-252 g; n=10/grupo.

Se administró la base libre de buprenorfina (0,005-0,5 mg/kg) o el vehículo (25 % de HPBCD) por vía SC 1 hora antes de la inyección SC de oxycodona o del vehículo (0,9 % de solución salina). Las ratas fueron evaluadas 1 hora después de la inyección de oxycodona. La placa caliente fue ajustada a 52 °C y el límite fue de 30 segundos.

%MEP= porcentaje de máximo efecto posible. %MEP= (latencia de la prueba-valor basal)/(límite(30 s)-valor basal). Los datos fueron analizados con ANOVA bidireccional usando una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, donde $####P<0,0001$ frente a vehículo + oxycodona. $****P<0,0001$ significativamente diferente del veh + veh a 1 hora ($P<0,0001$). Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

Los resultados mostrados en la Figura 17B demuestran que la buprenorfina cuando es administrada antes que la oxycodona no produce erosión de la eficacia analgésica de la oxycodona, como resulta evidente por la falta de reducción estadísticamente significativa en el % de posible efecto máximo (una transformación normalizada de la latencia a la respuesta nocifensiva) comparado con la oxycodona sola. De forma importante, el mismo intervalo de dosis fue efectivo en la prevención del retraso del tránsito GI inducido por oxycodona.

Ejemplo 18

El efecto de la buprenorfina y la oxycodona en la latencia de la respuesta en la prueba de retirada de la cola en rata

Ejemplo 18A

Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 209-242 g; n=10/grupo.

Se administró la base libre de buprenorfina (0,005-0,5 mg/kg) o el vehículo (25 % de HPBCD) por vía SC 1 hora antes de la inyección SC de 8 mg/kg de oxycodona o del vehículo (0,9 % de solución salina). Las ratas fueron evaluadas 1 hora después de la inyección de oxycodona. La retirada de la cola fue ajustada a una intensidad de 40 y a un límite de 20 segundos. Los datos fueron analizados con ANOVA bidireccional usando una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, donde $###P<0,0001$ frente a veh + oxi. $****P<0,0001$ fueron significativamente diferentes del vehículo + vehículo a 1 hora. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

Los resultados mostrados en la Figura 18A demuestran que la buprenorfina, cuando es administrada antes que la oxycodona, no produce erosión de la eficacia analgésica de la oxycodona, como es evidente por una falta de reducción estadísticamente significativa en la latencia a la respuesta nocifensiva en comparación con la oxycodona sola. De forma importante, el mismo intervalo de dosis fue efectivo en la prevención del retraso del tránsito GI inducido por oxycodona.

Ejemplo 18B

Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 227-252 g; n=10/grupo.

Se administró la base libre de buprenorfina (0,005-0,5 mg/kg) o el vehículo (25 % de HPBCD) por vía SC 1 hora antes de la inyección SC de oxycodona o del vehículo (0,9 % de solución salina). Las ratas fueron evaluadas 1 hora después de la inyección de oxycodona. La retirada de la cola fue ajustada a una intensidad de 40 y a un límite de 20 segundos.

%MEP= porcentaje de máximo efecto posible. %MEP= (latencia de la prueba-valor basal)/(límite(30 s)-valor basal). Los datos fueron analizados con ANOVA bidireccional usando una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, donde #P<0,05 frente a vehículo + oxycodona y ****P<0,0001 frente a vehículo + vehículo. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

Los resultados mostrados en la Figura 18B demuestran que la buprenorfina, cuando es administrada antes que la oxycodona, no produce erosión de la eficacia analgésica de la oxycodona, como resulta evidente por la falta de reducción estadísticamente significativa en el % de posible efecto máximo (una transformación normalizada de la latencia a la respuesta nocifensiva) comparado con la oxycodona sola. De forma importante, el mismo intervalo de dosis fue efectivo en la prevención del retraso del tránsito GI inducido por oxycodona.

Ejemplo 19

El efecto de la coadministración de buprenorfina y oxycodona en analgesia aguda

Ejemplo 19A

Sujetos de la prueba: ratas macho Sprague-Dawley, 209-242 g; n=10/grupo.

Se coadministró clorhidrato de oxycodona (8 mg/kg), base libre de buprenorfina (0,005 mg/kg - 0,5 mg/kg)(Bup) o hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 25 %/solución salina (HPBCD/solución salina; vehículo) por vía subcutánea (SC) aunque en diferentes sitios. Las ratas fueron evaluadas un día antes (referencia basal) y a continuación 1, 3 y 5 horas después de la coadministración. La retirada de la cola fue ajustada a una intensidad de 40 y a un límite de 20 segundos. Los datos fueron analizados mediante ANOVA bidireccional usando una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, donde todos los grupos fueron significativamente diferentes del veh + veh a 1 hora, ****P<0,0001. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

Los resultados mostrados en la Figura 19A demuestran que el pretratamiento con buprenorfina no atenúa el efecto analgésico de 8 mg/kg de oxycodona.

Ejemplo 19B

Se coadministró clorhidrato de oxycodona (8 mg/kg), base libre de buprenorfina (0,005 mg/kg - 0,5 mg/kg)(Bup) o hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 25 %/solución salina (HPBCD/solución salina; vehículo) por vía subcutánea (SC) aunque en diferentes sitios. Las ratas fueron evaluadas un día antes (referencia basal) y a continuación 1, 3 y 5 horas después de la coadministración. La placa caliente fue ajustada a 52 °C y el límite fue de 30 segundos. Los datos fueron analizados mediante ANOVA bidireccional usando una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, donde todos los grupos fueron significativamente diferentes del veh + veh a 1 hora, ****P<0,0001 y #####P<0,0001 y ###P<0,001 frente a veh + 8 mg/kg de Oxycodona. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

Los resultados mostrados en la Figura 19B demuestran que el pretratamiento con buprenorfina no atenúa el efecto analgésico de 8 mg/kg de oxycodona.

Ejemplo 20

El efecto del pretratamiento con buprenorfina en la inhibición del tránsito GI inducida por oxycodona en ratas

Sujetos de la prueba: Ratas macho Sprague-Dawley, 211-236 g; n=10-20/grupo.

Se administró a las ratas una dosis con base libre de buprenorfina (0,005 mg/kg - 3 mg/kg)(Bup) o hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 25 % (HPBCD de vehículo), 10 mg/kg de morfina, o vehículo (solución salina al 0,9 %), 0,5 horas (en el caso de morfina) o 1 hora (todos los demás tratamientos) después, las ratas recibieron una comida de carbón PO (1 ml/100 g). Una hora después de la comida de carbón, todas las ratas fueron sometidas a eutanasia con CO₂ y el tracto gastrointestinal fue extraído desde el estómago al ciego. Se registró la longitud del intestino delgado y la distancia (cm) hasta el extremo delantero del carbón. Los datos fueron analizados usando ANOVA unidireccional con una prueba posterior de Bonferroni, donde **P<0,01, ****P<0,0001 frente a veh + veh, y #####P<0,0001 frente a veh + oxycodona. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

Los resultados mostrados en la Figura 20 demuestran que 0,05 mg/kg SC de buprenorfina atenúan el efecto del estreñimiento de la oxycodona SC.

Ejemplo 21

El efecto de la coadministración de buprenorfina + oxycodona SC en el tránsito GI en ratas

Sujetos de la prueba: Ratas macho Sprague-Dawley, 211-236 g; n=10-20/grupo.

Se administró oxycodona o vehículo (HPBCD al 25 %) por vía SC inmediatamente antes de la buprenorfina SC; BUP o solución salina (coadmin; sitios diferentes). Una hora después, se le dio a las ratas una administración PO de una comida de carbón (1 ml/100 gramos). Una hora después de la comida de carbón, todas las ratas fueron sometidas a eutanasia con CO₂ y el tracto gastrointestinal fue extraído desde el estómago al ciego. Se registraron la longitud del intestino delgado y la distancia (cm) hasta el extremo delantero del carbón. Sujetos: ratas macho Sprague-Dawley, 226-258 g; n=10/grupo. Los datos fueron analizados usando ANOVA unidireccional con una prueba posterior de Bonferroni, donde ***P<0,001, y ****P<0,0001 frente a veh + veh y ####P<0,001, #####P<0,0001 frente a veh + oxycodona. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

Los resultados mostrados en la Figura 21 demuestran que, en la coadministración, 0,005 mg/kg SC de buprenorfina pueden atenuar el efecto del estreñimiento de la oxycodona SC.

Ejemplo 22

El efecto resumido del pretratamiento con buprenorfina PO en la inhibición del tránsito GI inducido por oxycodona en ratas

Sujetos de la prueba: ratas macho Sprague-Dawley, 223-250 g; n=10-41/grupo (4 estudios combinados).

Se administró a las ratas una dosis con buprenorfina/Bup PO o vehículo (HPBCD al 25 %) PO. Una hora después, a estas se les administró una dosis de oxycodona/Oxi PO o vehículo (agua). Una hora después de la Oxi o veh, se les dio una administración PO de una comida de carbón (1 ml/100 gramos). Una hora después de la comida de carbón, todas las ratas fueron sometidas a eutanasia con CO₂ y el tracto gastrointestinal fue extraído desde el estómago al ciego. Se registró la longitud del intestino delgado y la distancia (cm) hasta el extremo delantero del carbón. Los datos fueron analizados usando ANOVA unidireccional con la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, donde *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 frente a vehículo + vehículo y #P<0,05, ##P<0,01, ###P<0,001, ####P<0,0001 frente a vehículo + 100 mg/kg de oxycodona. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

Los resultados mostrados en la Figura 22 demuestran que 3 mg/kg es dosis mínima PO que atenúa el efecto del estreñimiento de la oxycodona oral (conjuntos de datos combinados).

Ejemplo 23

El efecto de una única administración de Bup en la atenuación del tránsito GI inducida por oxycodona en ratas después de administración repetida con oxycodona

Sujetos de la prueba: ratas macho Sprague-Dawley, 203-253 g en el día de la prueba; n=9-0/grupo.

Se administró a las ratas una vez al día durante 5 días con oxycodona/Oxi o solución salina SC. En el 5º día, se administró la buprenorfina/Bup o el vehículo (HPBCD al 25 %) por vía SC al mismo tiempo que la última dosis de oxycodona. Una hora después, se les dio una administración PO de una comida de carbón (1 ml/100 gramos). Una hora después de la comida de carbón, todas las ratas fueron sometidas a eutanasia con CO₂ y el tracto gastrointestinal fue extraído desde el estómago al ciego. Se registró la longitud del intestino delgado y la distancia (cm) hasta el extremo delantero del carbón. Los datos fueron analizados usando ANOVA unidireccional con una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni donde **P<0,01, ****P<0,0001 frente a vehículo + vehículo y #P<0,05 frente a veh + Oxi. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

Los resultados mostrados en la Figura 23 demuestran que la administración aguda de 0,5 mg/kg SC de buprenorfina revierte la inhibición del tránsito GI inducido por oxycodona.

Ejemplo 24

El efecto de la administración SC repetida de buprenorfina y oxycodona (coadministración) en el tránsito GI en ratas

Sujetos de la prueba: ratas macho Sprague-Dawley, 202-250 g en el día de la prueba; n=9-11/grupo.

Se coadministró a las ratas durante 5 días con oxicodona/Oxi o agua y buprenorfina/Bup o vehículo (HPBCD al 25 %) SC. Una hora después de la 5ª dosis de cada uno, se les dio una administración PO de la comida de carbón (1 ml/100 gramos). Una hora después de la comida de carbón, todas las ratas fueron sometidas a eutanasia con CO₂ y el tracto gastrointestinal fue extraído desde el estómago al ciego. Se registró la longitud del intestino delgado y la distancia (cm) hasta el extremo delantero del carbón. Los datos fueron analizados usando ANOVA unidireccional con la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni donde **P<0,01, ***P<0,0001 frente a vehículo + vehículo y #P<0,05, #####P<0,0001 frente a veh + Oxi. Los datos son representados como los promedios + E.E.M.

Los resultados mostrados en la Figura 24 demuestran que la administración repetida con buprenorfina SC x 5 días disminuye la DEM necesaria para atenuar el efecto de la oxicodona en el tránsito GI (0,05 mg frente a 0,5 mg/kg).

La presente invención no se limita al alcance de las realizaciones específicas descritas en los ejemplos, las cuales pretenden ser ilustraciones de unos pocos aspectos de la invención, por lo que cualquier realización que sea funcionalmente equivalente se encuentra dentro del alcance de esta invención. De este modo, varias modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en el presente documento serán aparentes para aquellos expertos en la materia con lo que se pretende que estén comprendidas en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Realizaciones adicionales

1. Buprenorfina para su uso en un procedimiento de prevención o tratamiento de una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioide que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de buprenorfina para prevenir o tratar la respuesta farmacodinámica adversa inducida por la administración de otro opioide.
2. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 1, donde el otro opioide es administrado en una cantidad efectiva para proporcionar un efecto analgésico.
3. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 1, donde al paciente se le administra la buprenorfina concomitantemente con el otro opioide.
4. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 3, donde la administración del otro opioide se inicia antes de la administración de la buprenorfina.
5. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 4, donde el paciente inicia la administración del otro opioide de forma crónica antes de la administración de la buprenorfina.
6. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 5, donde paciente muestra la respuesta farmacodinámica adversa antes de administración de la buprenorfina.
7. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 6, donde la administración de la buprenorfina trata la respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides inducida por el otro opioide.
8. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 1, donde la administración del otro opioide se inicia concomitantemente con la administración de la buprenorfina.
9. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 8, donde el paciente no ha recibido tratamiento con opioides previamente.
10. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 8, donde al paciente se le administra el otro opioide de forma crónica.
11. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 1, donde la administración de la buprenorfina se inicia antes del inicio de la administración del otro opioide.
12. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 1, donde el otro opioide tiene un Emáx mayor que alrededor de un 25 %.
13. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 1, donde la buprenorfina es seleccionada del grupo consistente en base de buprenorfina, sales de la misma, solvatos de la misma, polimorfos de la misma y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables.
14. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 13, donde la buprenorfina es base de buprenorfina.
15. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 1, donde la buprenorfina es administrada por vía transdérmica.
16. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 15, donde la buprenorfina es administrada por vía transdérmica con un intervalo de administración de alrededor de 24 horas.
17. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 15, donde la buprenorfina es administrada por vía transdérmica con un intervalo de administración de alrededor de 3 días.
18. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 15, donde la buprenorfina es administrada por vía transdérmica con un intervalo de administración de alrededor de 7 días.
19. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 15, donde la buprenorfina es administrada por vía transdérmica a una velocidad de alrededor de 5 mcg/hora.
20. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 15, donde la buprenorfina es administrada por vía

transdérmica a una velocidad de menos que 5 mcg/hora.

21. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 1, donde la buprenorfina es administrada por la misma vía que el otro opioide.

22. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 21, donde el otro opioide y la buprenorfina son cada uno administrados por una vía seleccionada del grupo consistente en oral, transdérmica, sublingual, bucal, gingival, rectal, subcutánea, intramuscular, intravenosa y parenteral.

23. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 22, donde el otro opioide y la buprenorfina son ambos administrados oralmente.

24. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 23, donde el otro opioide y la buprenorfina son administrados oralmente en dos formas farmacéuticas separadas.

25. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 23, donde el otro opioide y la buprenorfina son administrados juntos oralmente en una única forma farmacéutica.

26. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 25, donde la única forma farmacéutica es una forma farmacéutica oral sólida.

27. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 26, donde la forma farmacéutica oral sólida es un comprimido.

28. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 26, donde la forma farmacéutica oral sólida es una cápsula.

29. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 26, donde el otro opioide y la buprenorfina son ambos formulados para liberación controlada.

30. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 26, donde el otro opioide y la buprenorfina son ambos formulados para liberación inmediata.

31. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 26, donde el otro opioide es formulado para liberación controlada y la buprenorfina es formulada para liberación inmediata.

32. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 26, donde el otro opioide es formulado para liberación inmediata y la buprenorfina es formulada para liberación controlada.

33. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 2, donde la buprenorfina es administrada por una vía diferente que el otro opioide.

34. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 33, donde la buprenorfina y el otro opioide son administrados por vías diferentes independientemente seleccionadas del grupo consistente en, transdérmica, sublingual, bucal, gingival, rectal, subcutánea, intramuscular, intravenosa y parenteral.

35. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 34, donde el otro opioide es administrado oralmente.

36. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 35, donde el otro opioide y la buprenorfina son ambos formulados para liberación controlada.

37. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 35, donde el otro opioide es formulado para liberación inmediata.

38. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 35, donde la buprenorfina es administrada por vía transdérmica.

39. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 35, donde la buprenorfina es administrada por la vía oromucosal.

40. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 1 o 2, donde la buprenorfina es administrada en una cantidad para proporcionar menos que alrededor de 1 mg/kg.

41. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 1 o 2, donde la buprenorfina es administrada en una cantidad para proporcionar menos que alrededor de 0,5 mg/kg.

42. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 1 o 2, donde la buprenorfina es administrada en una cantidad para proporcionar menos que alrededor de 0,1 mg/kg.

43. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 1 o 2, donde la relación de la dosis diaria de buprenorfina comparada con la del otro opioide es menos que alrededor de 1:5 (p/p).

44. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 1 o 2, donde la relación de la dosis diaria de buprenorfina comparada con la del otro opioide es menos que alrededor de 1:10 (p/p).

45. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 1 o 2, donde la relación de la dosis diaria de buprenorfina comparada con la del otro opioide es menos que alrededor de 1:50 (p/p).

46. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 1 o 2, donde la relación de la dosis diaria de buprenorfina comparada con la del otro opioide es menos que alrededor de 1:100 (p/p).

47. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 1 o 2, donde el otro opioide es seleccionado del grupo consistente en oxicodona, morfina, codeína, oximorfona, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, tramadol y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

48. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 1 o ítem 2, donde el otro opioide es un opioide restringido periféricamente.

49. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 48, donde el opioide restringido periféricamente es seleccionado del grupo consistente en loperamida, frakefamida y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 36, donde el otro opioide es administrado con un intervalo de administración de alrededor de 8 horas, o alrededor de 12 horas o alrededor de 36 horas.

51. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 36, donde el otro opioide es base libre de oxicodona

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

52. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 51, donde el otro opioide es clorhidrato de oxicodona.

53. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 52, donde la forma farmacéutica de liberación controlada comprende desde alrededor de 10 mg a alrededor de 160 mg de clorhidrato de oxicodona.

54. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 26, donde el otro opioide es base libre de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

55. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 21 o 33, donde el otro opioide es clorhidrato de oxicodona.

56. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 55, donde la forma farmacéutica de liberación controlada comprende desde alrededor de 10 mg a alrededor de 160 mg de clorhidrato de oxicodona.

57. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 21 o 33, donde el otro opioide es clorhidrato de tramadol.

58. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 57, donde el clorhidrato de tramadol está presente en una cantidad desde alrededor de 100 mg a alrededor de 300 mg.

59. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 21 o 33, donde el otro opioide es clorhidrato de oximorfona.

60. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 59, donde el clorhidrato de oximorfona está presente en una cantidad desde alrededor de 5 mg a alrededor de 40 mg de clorhidrato de oximorfona.

61. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 21 o 33, donde el otro opioide es bitartrato de hidrocodona.

62. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 61, donde el bitartrato de hidrocodona está presente en una cantidad desde alrededor de 2 mg a alrededor de 200 mg.

63. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 21 o 33, donde el otro opioide es clorhidrato de hidromorfona.

64. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 63, donde el clorhidrato de hidromorfona está presente en una cantidad desde alrededor de 2 mg a alrededor de 200 mg de clorhidrato de hidromorfona.

65. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 12, donde el otro opioide tiene un Em₅₀ mayor que alrededor de un 40 %.

66. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 12, donde la buprenorfina es administrada en una cantidad que no causa o exacerba una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides.

67. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 2, donde la buprenorfina es administrada en una cantidad que no causa una disminución en la efectividad analgésica del otro opioide.

68. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 2, donde la buprenorfina es administrada en una cantidad que no causa una disminución sustancial en la efectividad analgésica del otro opioide.

69. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 2, donde la buprenorfina es administrada en una cantidad que proporciona un aumento en la analgesia respecto de la analgesia proporcionada por el otro opioide solo.

70. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 1 o 2, donde la respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides es seleccionada del grupo consistente en disfunción intestinal, náuseas, vómito, somnolencia, mareos, depresión respiratoria, dolor de cabeza, sequedad de boca, sedación, sudoración, astenia, hipotensión, disforia, síndrome confusional, miosis, prurito, urticaria, retención urinaria, hiperalgesia, alodinia, tolerancia y dependencia física.

71. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 70, donde la respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioide es disfunción intestinal.

72. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 71, donde la disfunción intestinal inducida por opioide es estreñimiento.

73. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 71, donde la disfunción intestinal inducida por opioide es disminución de la evacuación gástrica.

74. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 71, donde la disfunción intestinal inducida por opioide son calambres abdominales.

75. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 71, donde la disfunción intestinal inducida por opioide son espasmos.

76. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 71, donde la disfunción intestinal inducida por opioide es meteorismo.

77. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 71, donde la disfunción intestinal inducida por opioide es retraso en el tránsito gastrointestinal.

78. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 71, donde la disfunción intestinal inducida por opioide es la formación de heces duras y secas.

79. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 1, donde el otro opioide es administrado en una cantidad efectiva para tratar diarrea, tos o ansiedad.

80. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 1 o 2, donde la buprenorfina es administrada por vía transdérmica a una velocidad desde alrededor de 0,001 mcg/hora a alrededor de 5 mcg/hora.

81. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 1 o 2, donde la buprenorfina es administrada a una membrana mucosa.

82. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 1, donde la buprenorfina es administrada por vía transdérmica en una cantidad de alrededor de 5 mcg/h o menos, y concomitantemente con el clorhidrato de oxicodona oral de liberación controlada en una unidad de dosis de alrededor de 10 mg a alrededor de 160 mg.

83. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 79, donde el intervalo de administración de la buprenorfina es alrededor de 3 días o alrededor de 7 días, y el intervalo de administración de la oxicodona es alrededor de 12 horas.

84. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 2, donde la buprenorfina es administrada por vía transdérmica en una cantidad de alrededor de 5 mcg/h o menos, y concomitantemente con el clorhidrato de oximorfona de liberación controlada oral en una unidad de dosis de alrededor de 5 mg a alrededor de 40 mg.

85. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 84, donde el intervalo de administración de la buprenorfina es alrededor de 3 días o alrededor de 7 días, y el intervalo de administración de la oximorfona es alrededor de 12 horas.

86. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 2, donde la buprenorfina es administrada por vía transdérmica en una cantidad de alrededor de 5 mcg/h o menos, y concomitantemente con el fentanilo administrado por vía transdérmica en una cantidad de alrededor de 12,5 mcg/h a alrededor de 100 mcg/h.

87. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 86, donde el intervalo de administración de la buprenorfina es alrededor de 3 días o alrededor de 7 días, y el intervalo de administración del fentanilo es alrededor de 3 o 7 días.

88. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 2, donde la concentración de la buprenorfina que afecta la efectividad analgésica del opioide administrado concomitantemente es alrededor de 90 veces, alrededor de 80 veces, alrededor de 70 veces, alrededor de 60 veces, alrededor de 50 veces, alrededor de 40 veces, alrededor de 30 veces, alrededor de 20 veces, alrededor de 10 veces, alrededor de 5 veces, o alrededor de 2 veces la concentración de la buprenorfina para prevenir o tratar una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioide.

89. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 1 o 2, donde el otro opioide es clorhidrato de oxicodona y la respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides es disfunción intestinal.

90. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 89, donde el clorhidrato de oxicodona es administrado oralmente en una cantidad entre 10 y 160 mg.

91. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 90, donde el clorhidrato de oxicodona es administrado en forma de liberación controlada con un intervalo de administración de alrededor de 12 horas.

92. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 91, donde la administración del otro opioide se inicia concomitantemente con la administración de buprenorfina.

93. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 92, donde la buprenorfina es administrada en una cantidad para proporcionar menos que alrededor de 1 mg/kg, o menos que alrededor de 0,5 mg/kg, o menos que alrededor de 0,1 mg/kg.

94. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 93, donde la buprenorfina es administrada por vía transdérmica.

95. Buprenorfina para su uso en un procedimiento del ítem 94, donde la buprenorfina es administrada con un intervalo de administración de 7 días en una cantidad de alrededor de 5 mcg/h o menos.

Esta solicitud reivindica las prioridades de la solicitud provisional de EE. UU. con n.º de serie 61/625.361, depositada el 17 de abril de 2012; la n.º 61/673.613, depositada el 19 de julio de 2012; la n.º 61/682.651, depositada el 13 de agosto de 2012; la n.º 61/736.299, depositada el 12 de diciembre de 2012 y la n.º 61/791.338, depositada el 15 de marzo de 2013.

REIVINDICACIONES

1. Buprenorfina para su uso en un procedimiento de prevención o tratamiento de una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de buprenorfina para prevenir o tratar la respuesta farmacodinámica adversa inducida por la administración de otro opioide, donde el otro opioide es administrado en una cantidad efectiva para proporcionar un efecto analgésico, y donde al paciente se le administra la buprenorfina concomitantemente con el otro opioide.
2. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 1, donde la administración del otro opioide se inicia antes de la administración de la buprenorfina, preferentemente donde el paciente inicia la administración del otro opioide de forma crónica antes de la administración de la buprenorfina, con la máxima preferencia donde el paciente muestra la respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides antes de la administración de la buprenorfina.
3. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 1, donde la administración del otro opioide se inicia concomitantemente a la administración de la buprenorfina, preferentemente donde el paciente no ha recibido tratamiento previo con opioides y/o donde al paciente se le administra el otro opioide de forma crónica.
4. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 1, donde la administración de la buprenorfina se inicia antes del inicio de la administración del otro opioide.
5. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 1, donde el otro opioide tiene un $E_{\text{máx}}$ mayor que alrededor de un 25 %, preferentemente mayor que alrededor de un 40 %.
6. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 1, donde la buprenorfina es seleccionada del grupo consistente en base de buprenorfina, sales de la misma, solvatos de la misma, polimorfos de la misma y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables, preferentemente donde la buprenorfina es base de buprenorfina.
7. Buprenorfina para su uso en un procedimiento de la reivindicación 1, donde la buprenorfina es administrada por vía transdérmica, preferentemente con un intervalo de administración de alrededor de 24 horas, o alrededor de 3 días, o alrededor de 7 días, y/o a una velocidad de alrededor de 5 mcg/hora o a una velocidad de menos de 5 mcg/hora.
8. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 1, donde la buprenorfina es administrada por la misma vía que el otro opioide preferentemente seleccionada del grupo consistente en oral, transdérmica, sublingual, bucal, gingival, rectal, subcutánea, intramuscular, intravenosa y parenteral.
9. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 8, donde el otro opioide y la buprenorfina son ambos administrados oralmente, en dos formas farmacéuticas separadas o en una forma farmacéutica unitaria, preferentemente donde la forma farmacéutica unitaria es una forma farmacéutica oral sólida tal como un comprimido o una cápsula.
10. Buprenorfina para su uso en un procedimiento de la reivindicación 9, donde la única forma farmacéutica es una forma farmacéutica oral sólida y donde el otro opioide y la buprenorfina son ambos formulados para liberación controlada, o donde el otro opioide y la buprenorfina son ambos formulados para liberación inmediata, o donde el otro opioide es formulado para liberación controlada y la buprenorfina es formulada para liberación inmediata, o donde el otro opioide es formulado para liberación inmediata y la buprenorfina es formulada para liberación controlada.
11. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 1, donde la buprenorfina es

administrada por una vía diferente a la del otro opioide, preferente e independientemente seleccionada del grupo consistente en oral, transdérmica, sublingual, bucal, gingival, rectal, subcutánea, intramuscular, intravenosa y parenteral.

- 5 12. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 11, donde el otro opioide es administrado oralmente,

preferentemente donde el otro opioide es formulado para liberación controlada o liberación inmediata,
preferentemente
10 donde la buprenorfina es administrada transdérmicamente o por la vía oromucosal.
13. Buprenorfina para su uso en un procedimiento de la reivindicación 1, donde la buprenorfina es administrada en una cantidad para proporcionar menos que alrededor de 1 mg/kg, preferentemente menos que alrededor de 0,5 mg/kg, o con la máxima preferencia menos que alrededor de 0,1 mg/kg.
- 15 14. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 1, donde la relación de la dosis diaria de buprenorfina comparada con la del otro opioide es menos que alrededor de 1:5 (p/p), preferentemente menos que alrededor de 1:10 (p/p), más preferentemente menos que alrededor de 1:50 (p/p), con la máxima preferencia menos que alrededor de 1:100 (p/p),
- 20 15. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 1,

donde el otro opioide es seleccionado del grupo consistente en oxicodona, morfina, codeína, oximorfona, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, tramadol y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o
25 donde el otro opioide es un opioide restringido periféricamente, preferentemente seleccionado del grupo consistente en loperamida, frakefamida y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 30 16. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 12, donde el otro opioide está formulado para la liberación controlada y donde el otro opioide es administrado con un intervalo de administración de alrededor de 8 horas, o alrededor de 12 horas o alrededor de 36 horas,

preferentemente donde el otro opioide es una base libre de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente clorhidrato de oxicodona, con la máxima preferencia donde la forma farmacéutica de liberación controlada comprende de alrededor de 10 mg a alrededor de 160 mg de clorhidrato de oxicodona.
- 35 17. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 9, donde el otro opioide y la buprenorfina son administrados juntos en una única forma farmacéutica sólida y donde el otro opioide es una base libre de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 18. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 8 u 11,

donde el otro opioide es clorhidrato de oxicodona, preferentemente en una forma farmacéutica de liberación controlada que comprende de alrededor de 10 mg a alrededor de 160 mg de clorhidrato de oxicodona, o
45 donde el otro opioide es clorhidrato de tramadol, preferentemente donde el clorhidrato de tramadol está presente en una cantidad desde alrededor de 100 mg a alrededor de 300 mg de clorhidrato de tramadol, o
50 donde el otro opioide es clorhidrato de oximorfona, preferentemente donde el clorhidrato de oximorfona está presente en una cantidad desde alrededor de 5 mg a alrededor de 40 mg de clorhidrato de oximorfona, o
55 donde el otro opioide es bitartrato de hidrocodona, preferentemente donde el bitartrato de hidrocodona está presente en una cantidad desde alrededor de 2 mg a alrededor de 200 mg de bitartrato de hidrocodona, o
60 donde el otro opioide es clorhidrato de hidromorfona, preferentemente donde el clorhidrato de hidromorfona está presente en una cantidad desde alrededor de 2 mg a alrededor de 200 mg de clorhidrato de hidromorfona.
- 65 19. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 1,

donde la buprenorfina es administrada en una cantidad que no causa o exacerba una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides, o
donde la buprenorfina es administrada en una cantidad que no causa una disminución o una disminución sustancial en la efectividad analgésica del otro opioide, o

donde la buprenorfina es administrada en una cantidad que proporciona un aumento en la analgesia respecto de la analgesia proporcionada por el otro opioide solo.

20. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 1, donde la respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides es seleccionada del grupo consistente en disfunción intestinal, náuseas, vómito, somnolencia, mareos, depresión respiratoria, dolor de cabeza, sequedad de boca, sedación, sudoración, astenia, hipotensión, disforia, síndrome confusional, miosis, prurito, urticaria, retención urinaria, hiperalgesia, alodinia, tolerancia y dependencia física.
21. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 20, donde la respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioide es disfunción intestinal, preferentemente donde la disfunción intestinal inducida por opioides es estreñimiento y/o disminución de la evacuación gástrica y/o calambres abdominales y/o espasmos y/o meteorismo y/o retraso en el tránsito gastrointestinal y/o heces duras y secas.
22. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 1, donde el otro opioide es administrado en una cantidad efectiva para tratar diarrea, tos o ansiedad.
23. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 1, donde la buprenorfina es administrada transdérmicamente a una velocidad de alrededor de 0,001 mcg/hora a alrededor de 5 mcg/hora, o donde la buprenorfina es administrada a una membrana mucosa.
24. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 1, donde la buprenorfina es administrada por vía transdérmica en una cantidad de alrededor de 5 mcg/h o menos, y concomitantemente con el clorhidrato de oxicodona oral de liberación controlada en una unidad de dosis de alrededor de 10 mg a alrededor de 160 mg, preferentemente donde el intervalo de administración de la buprenorfina es alrededor de 3 días o alrededor de 7 días, y el intervalo de administración de la oxicodona es alrededor de 12 horas.
25. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 1, donde la buprenorfina es administrada por vía transdérmica en una cantidad de alrededor de 5 mcg/h o menos, y concomitantemente con el clorhidrato de oximorfona de liberación controlada oral en una unidad de dosis de alrededor de 5 mg a alrededor de 40 mg, preferentemente donde el intervalo de administración de la buprenorfina es alrededor de 3 días o alrededor de 7 días, y el intervalo de administración de la oximorfona es alrededor de 12 horas.
26. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 1, donde la buprenorfina es administrada por vía transdérmica en una cantidad de alrededor de 5 mcg/h o menos, y concomitantemente con el fentanilo administrado por vía transdérmica en una cantidad de alrededor de 12,5 mcg/h a alrededor de 100 mcg/h, preferentemente donde el intervalo de administración de la buprenorfina es alrededor de 3 días o alrededor de 7 días, y el intervalo de administración del fentanilo es alrededor de 3 o 7 días.
27. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 1, donde la concentración de la buprenorfina que afecta la efectividad analgésica del opioide administrado concomitantemente es alrededor de 90 veces, alrededor de 80 veces, alrededor de 70 veces, alrededor de 60 veces, alrededor de 50 veces, alrededor de 40 veces, alrededor de 30 veces, alrededor de 20 veces, alrededor de 10 veces, alrededor de 5 veces, o alrededor de 2 veces la concentración de la buprenorfina para prevenir o tratar una respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides.
28. Una forma farmacéutica unitaria que comprende una cantidad efectiva de buprenorfina para prevenir o tratar una respuesta farmacodinámica adversa inducida por otro opioide, y una cantidad terapéuticamente efectiva del otro opioide.
29. La forma farmacéutica unitaria de la reivindicación 28, la cual es una forma farmacéutica sólida adaptada para administración oral, preferentemente un comprimido o una cápsula y/o donde el otro opioide es seleccionado del grupo consistente en oxicodona, morfina, codeína, oximorfona, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, tramadol y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30. Buprenorfina para su uso en el procedimiento de la reivindicación 1, donde el otro opioide es clorhidrato de oxycodona y la respuesta farmacodinámica adversa inducida por opioides es disfunción intestinal,
- 5 preferentemente donde el clorhidrato de oxycodona se administra oralmente en una cantidad de entre 10 y 160 mg,
- preferentemente en forma de liberación controlada con un intervalo de administración de alrededor de 12 horas, y
- 10 preferentemente donde la administración del clorhidrato de oxycodona se inicia concomitantemente con la administración de buprenorfina, y
- preferentemente donde la buprenorfina es administrada en una cantidad para proporcionar menos que alrededor de 1 mg/kg, o menos que alrededor de 0,5 mg/kg, o menos que alrededor de 0,1 mg/kg, y
- preferentemente donde la buprenorfina es administrada transdérmicamente,
- 15 preferentemente con un intervalo de administración de 7 días en una cantidad de alrededor de 5 mcg/h o menos.

Figura 1A

Tránsito GI con morfina

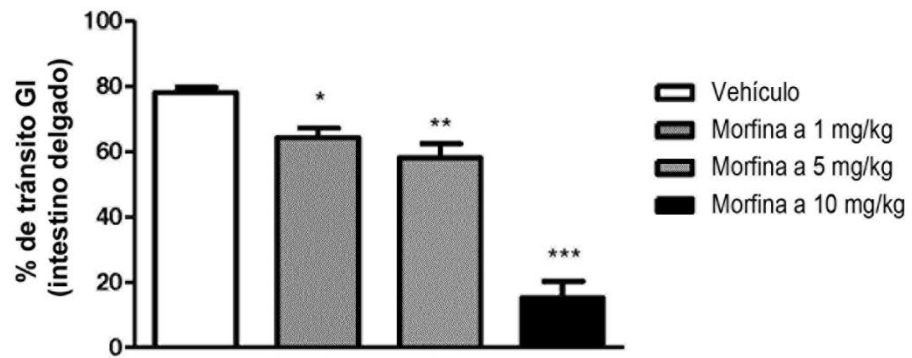


Figura 1B

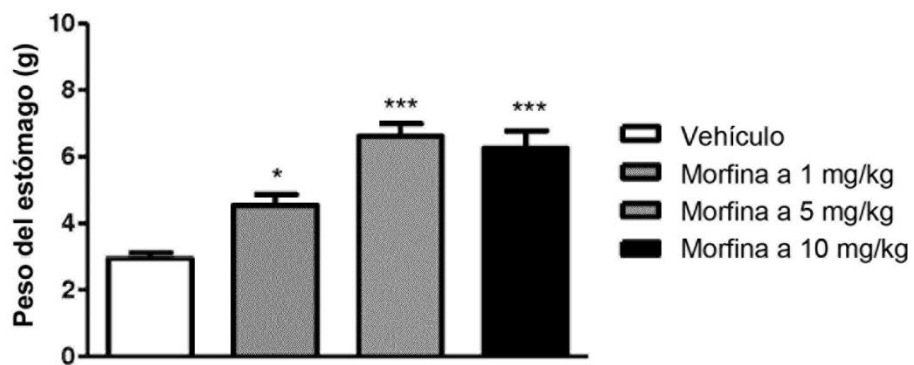


Figura 2A

En función de la dosis de morfina, aumenta la latencia de la respuesta en el ensayo de placa caliente en ratas

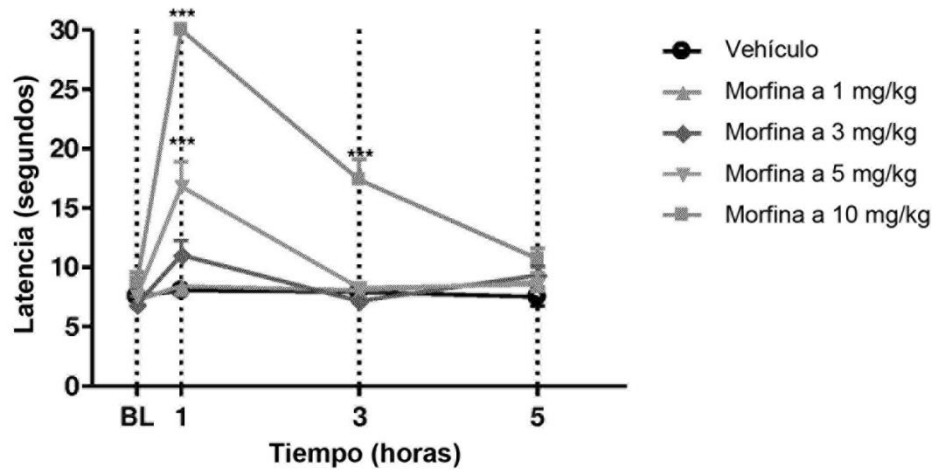
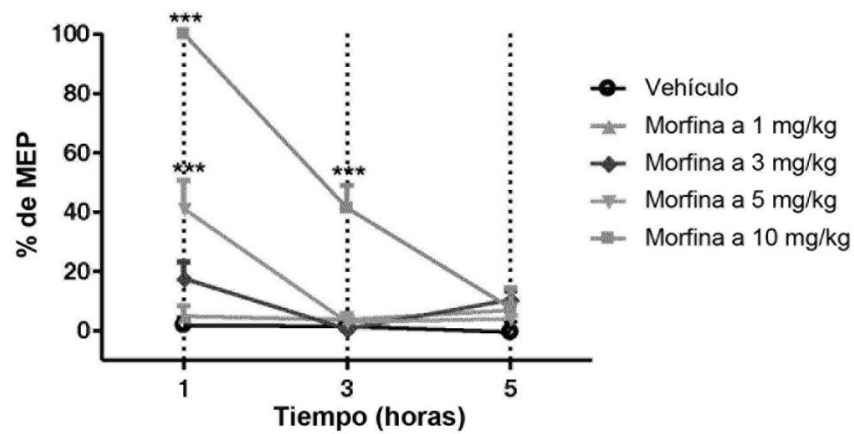
**Figura 2B**

Figura 3A

En función de la dosis de morfina, aumenta la latencia de la respuesta en la prueba de retirada de la cola en ratas

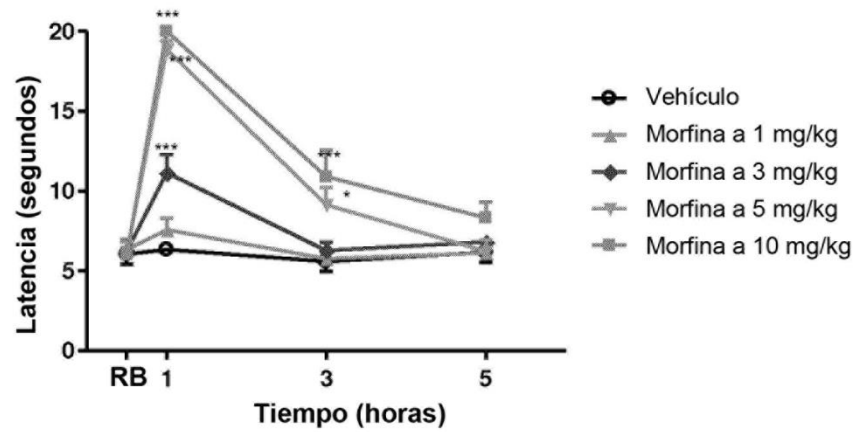
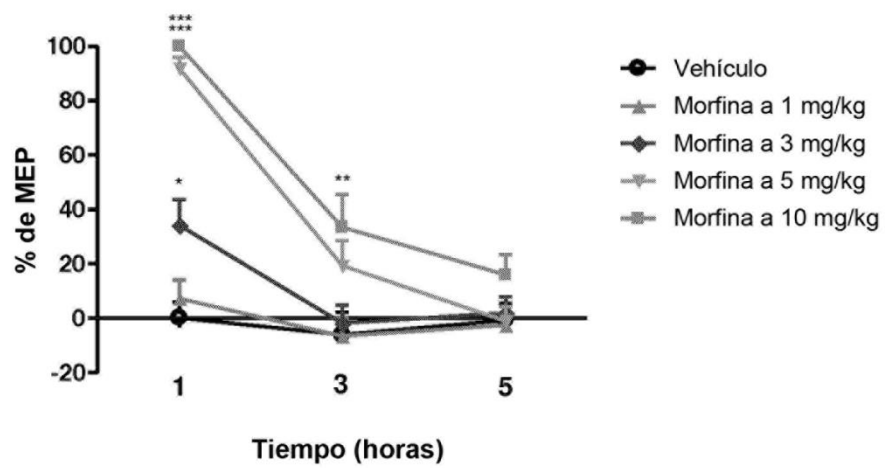
**Figura 3B**

Figura 4A

Tránsito GI con buprenorfina

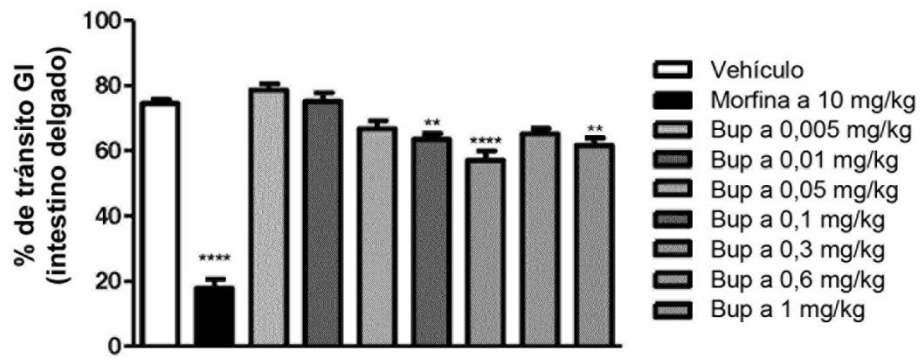


Figura 4B

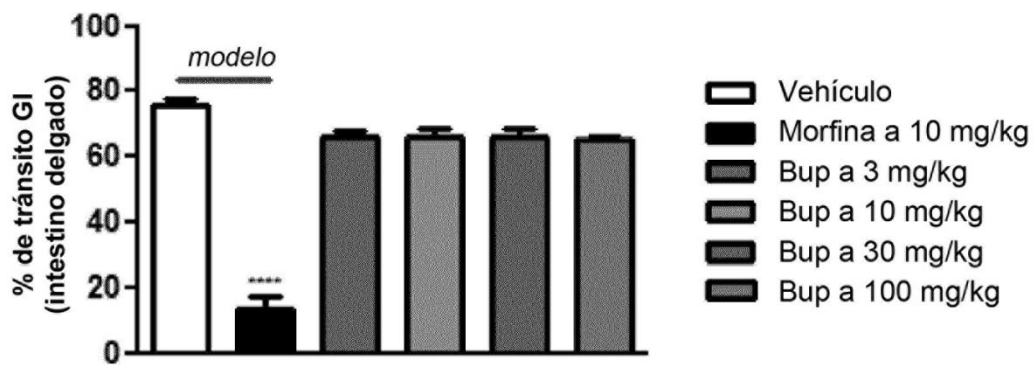


Figura 5A

Efecto de la buprenorfina en la latencia de la respuesta en la prueba de la placa caliente en ratas

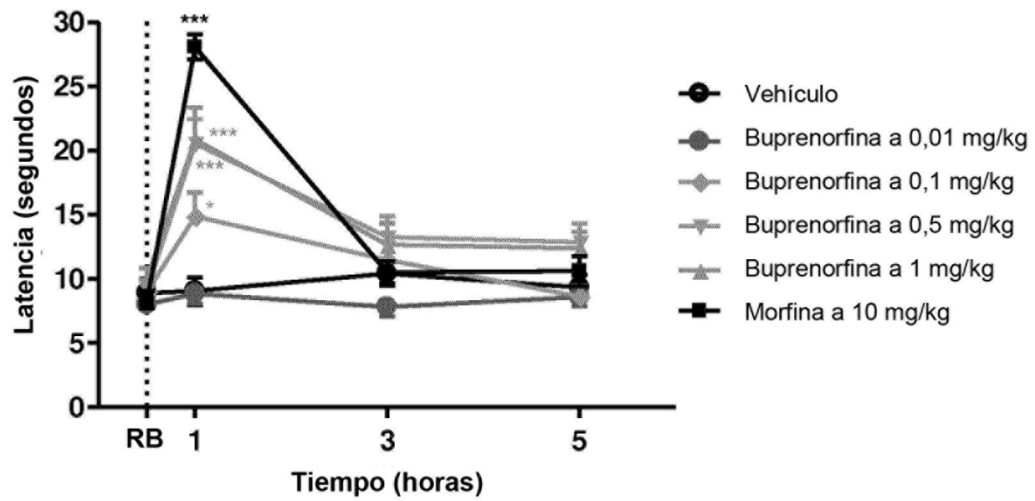


Figura 5B

Efecto de la buprenorfina en la latencia de la respuesta en la prueba de la placa caliente en ratas

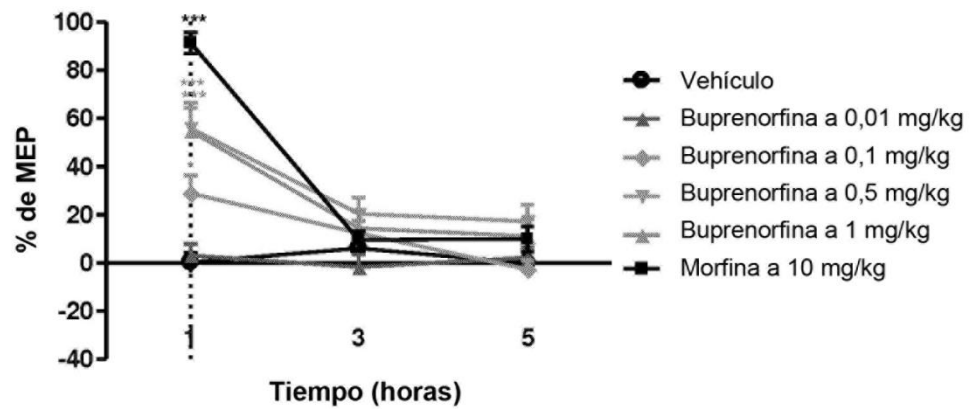


Figura 5C

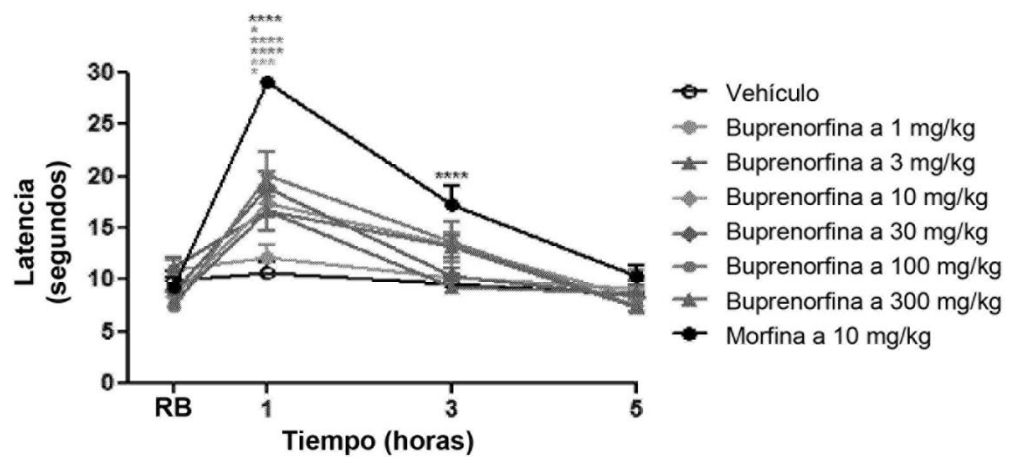


Figura 6A

En función de la dosis de buprenorfina, aumenta la latencia de la respuesta en la prueba de retirada de la cola en ratas

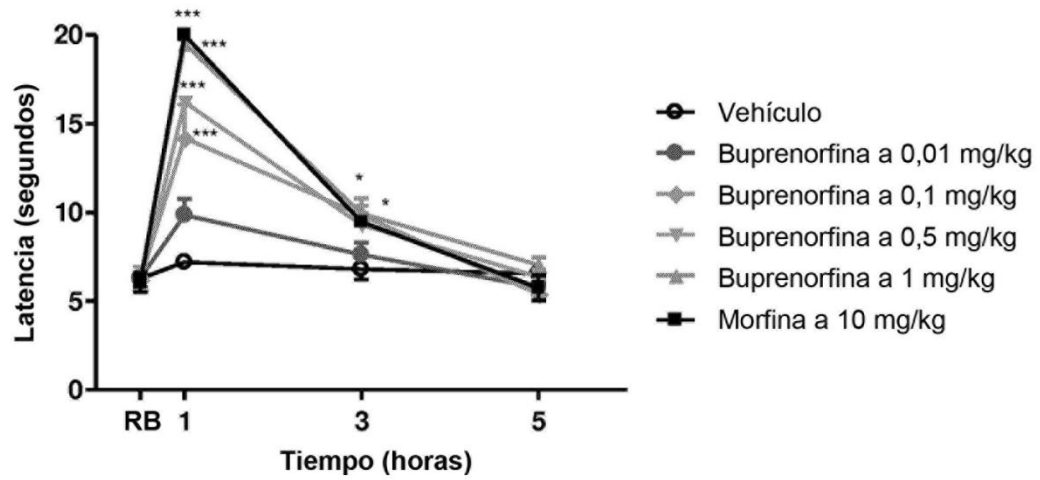


Figura 6B

En función de la dosis de buprenorfina, aumenta la latencia de respuesta en la prueba de retirada de la cola

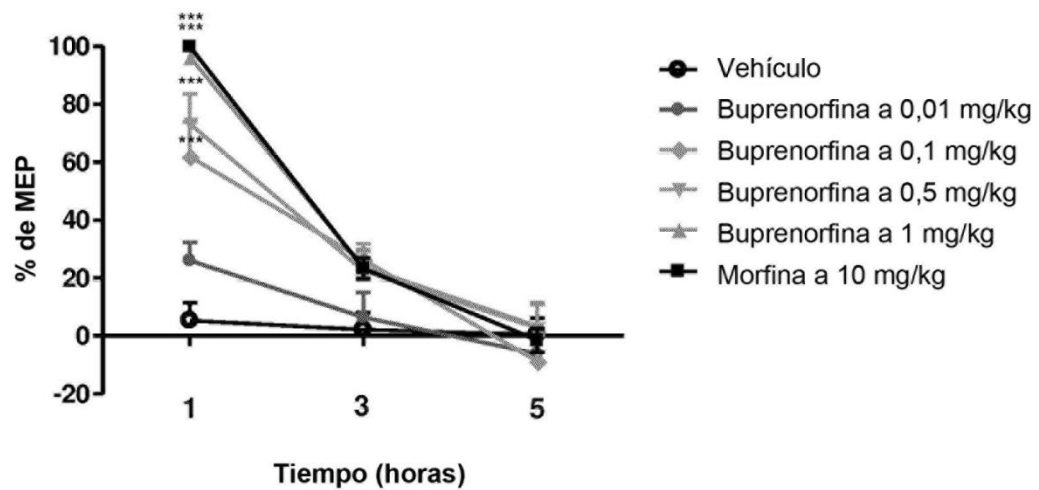


Figura 6C

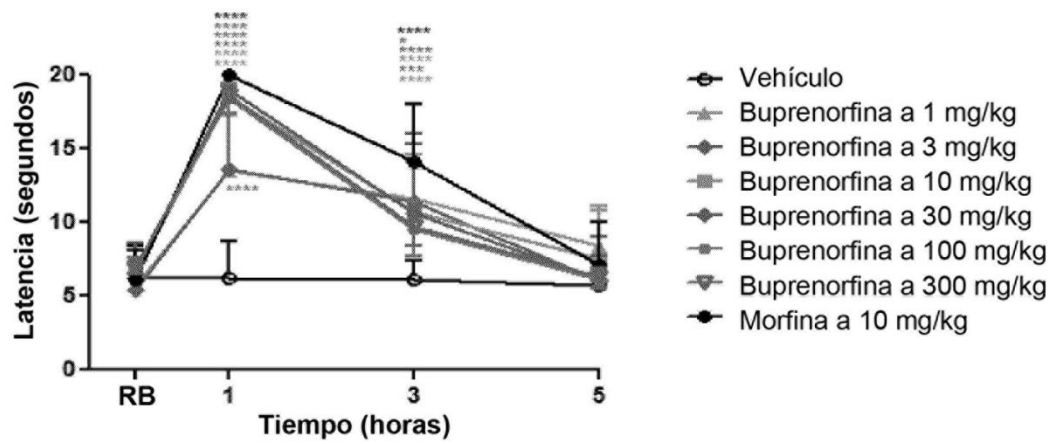


Figura 7A

Tránsito GI con oxicodona

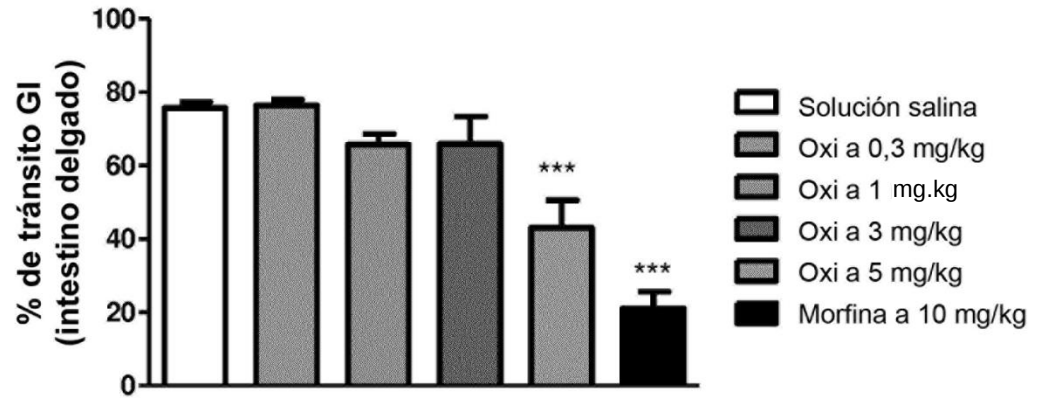


Figura 7B

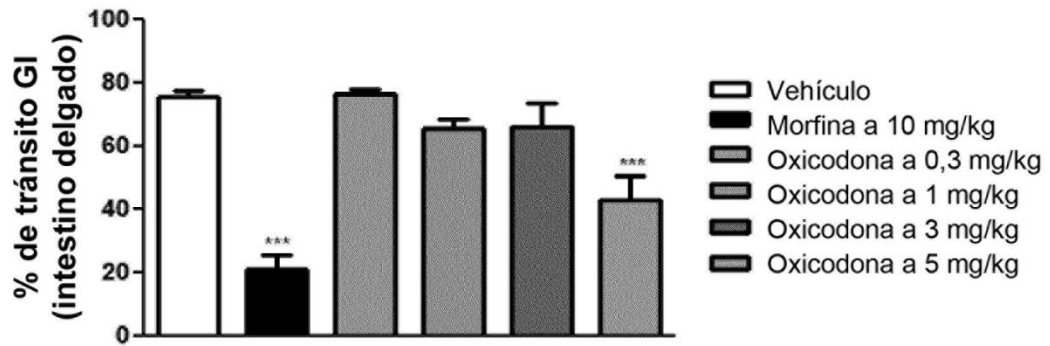


Figura 7C

Tránsito GI con oxicodona

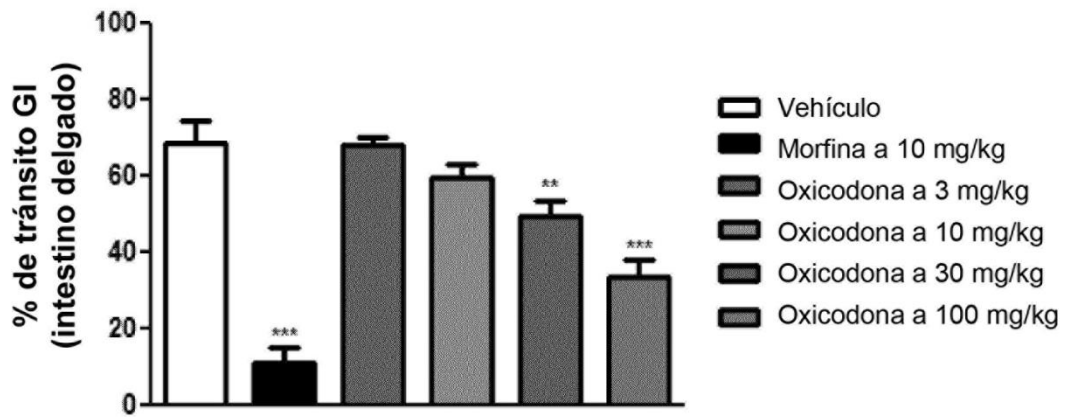


Figura 7D

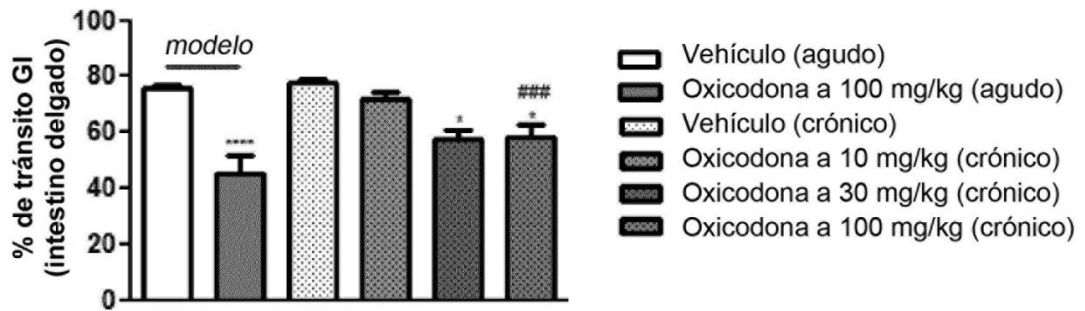


Figura 8A

Efecto de la oxicodona en la latencia de respuesta en la prueba de placa caliente en ratas

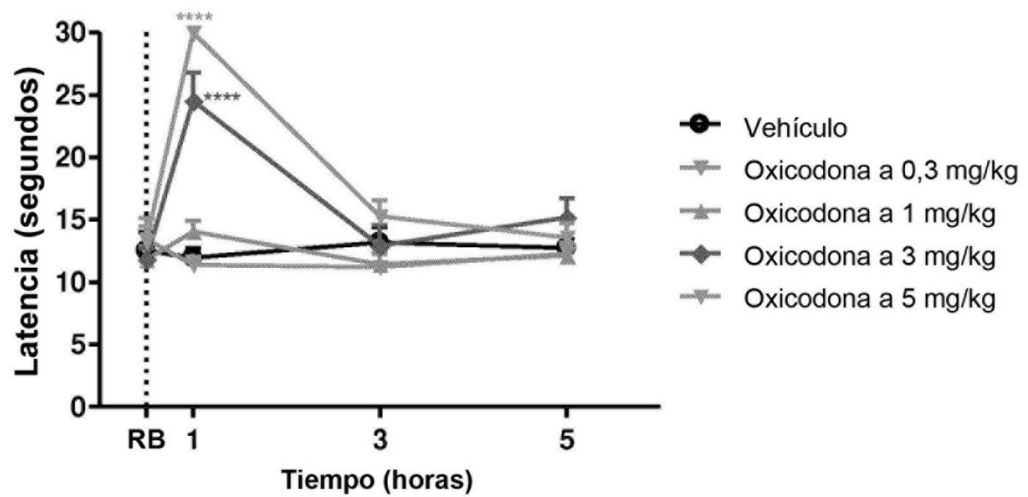
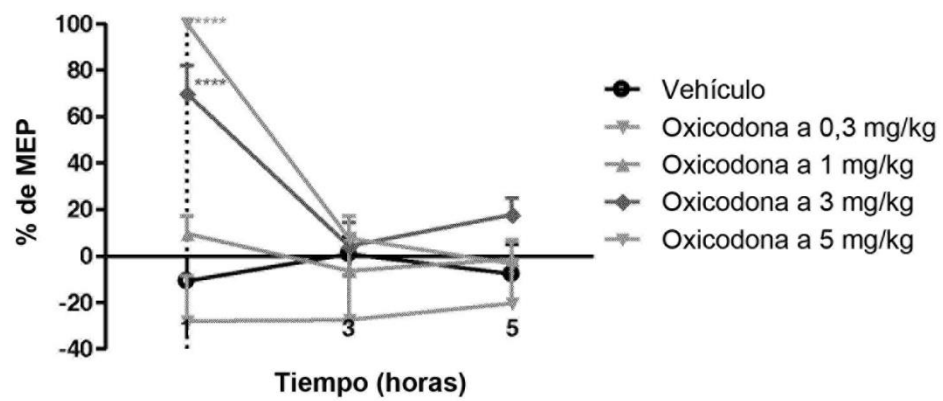
**Figura 8B**

Figura 8C

Efecto de la oxycodona en la latencia de respuesta en la prueba de placa caliente en ratas

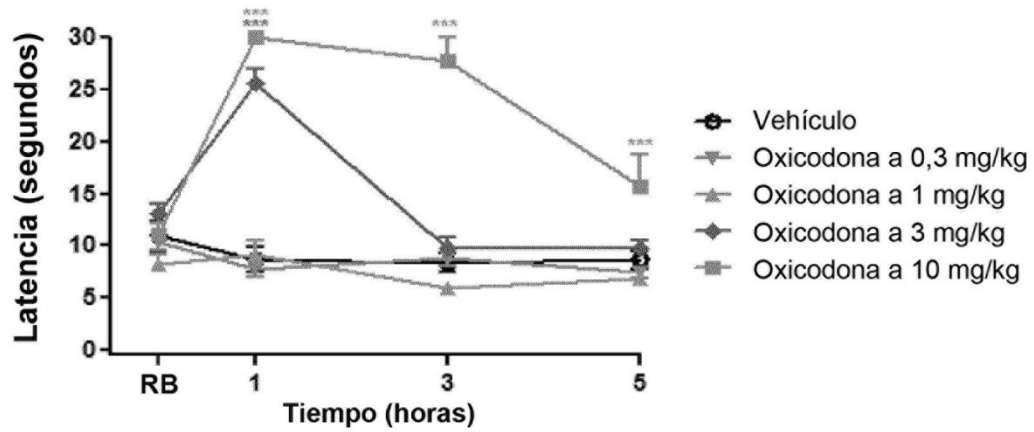


Figura 8D

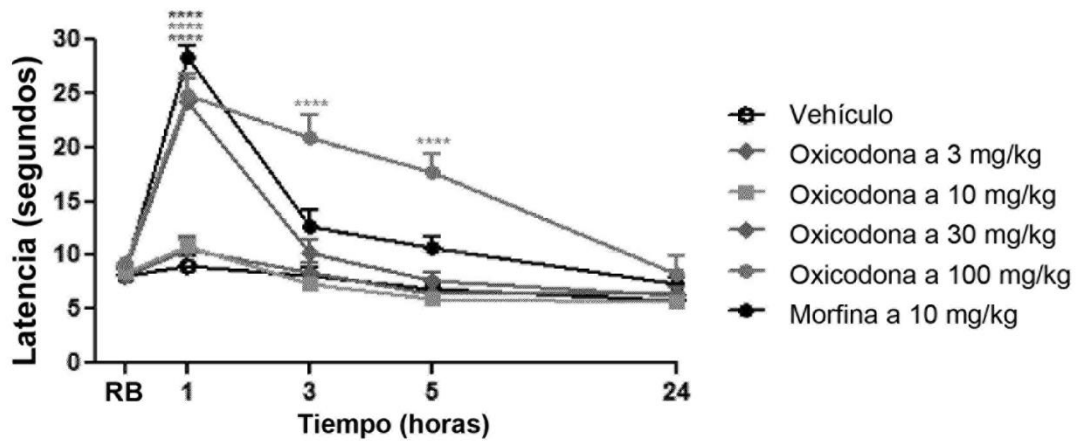


Figura 9A

En función de la dosis de oxycodona, aumenta la latencia de respuesta en la prueba de retirada de la cola en ratas

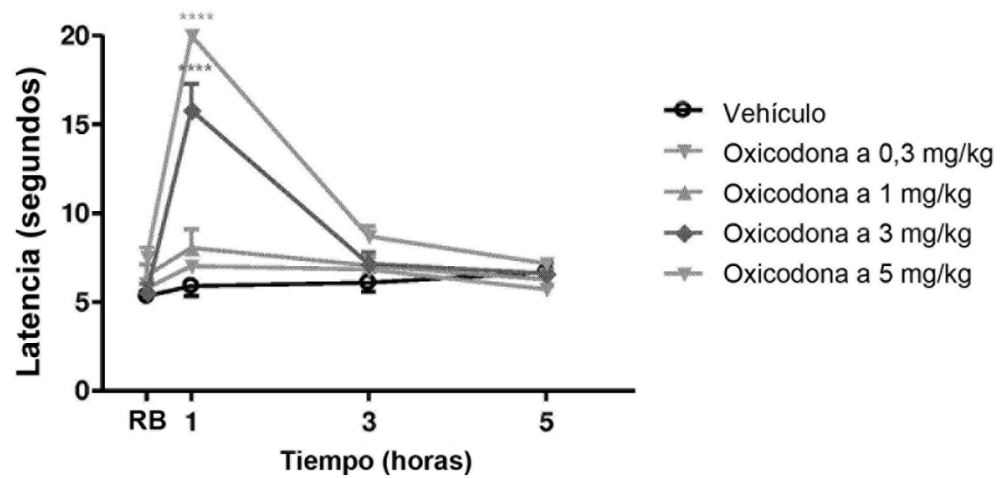


Figura 9B

En función de la dosis de oxicodona, aumenta la latencia de respuesta en la prueba de retirada de la cola en ratas

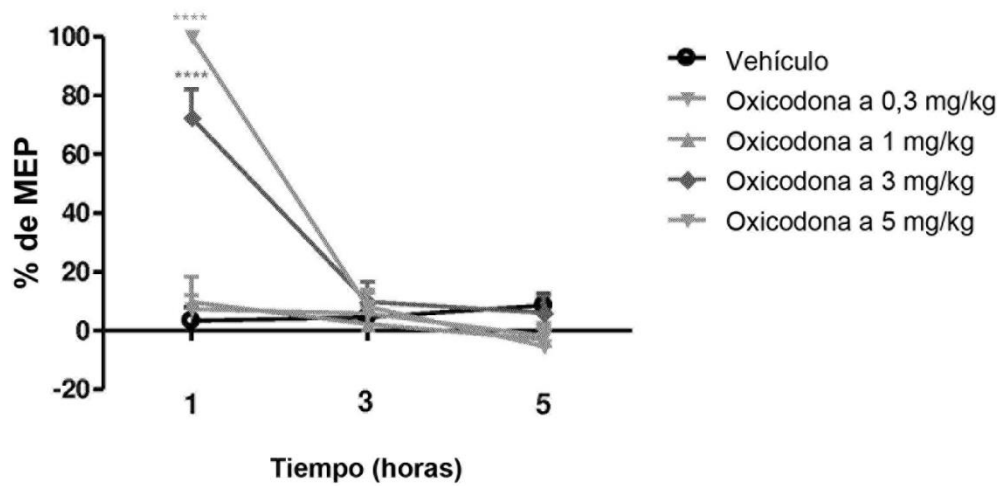


Figura 9C

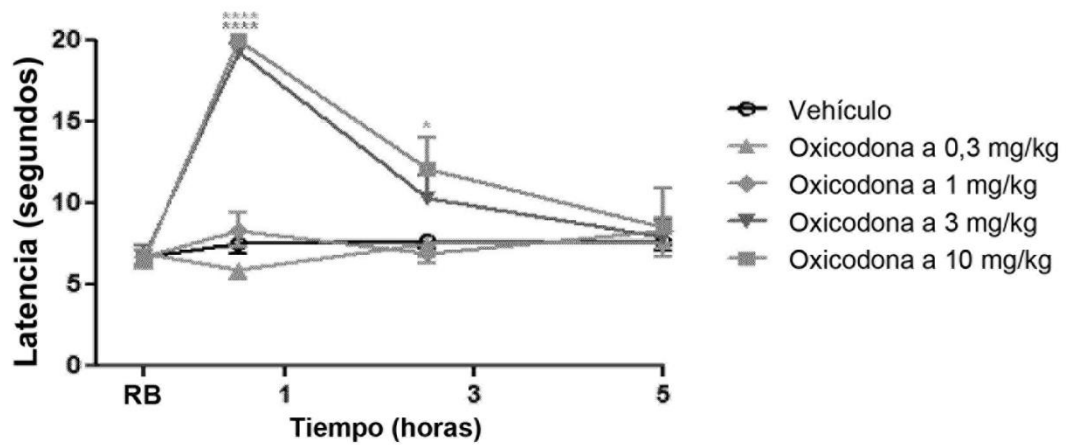


Figura 10

Efecto de la buprenorfina sobre la inhibición del tránsito GI inducido por morfina en ratas

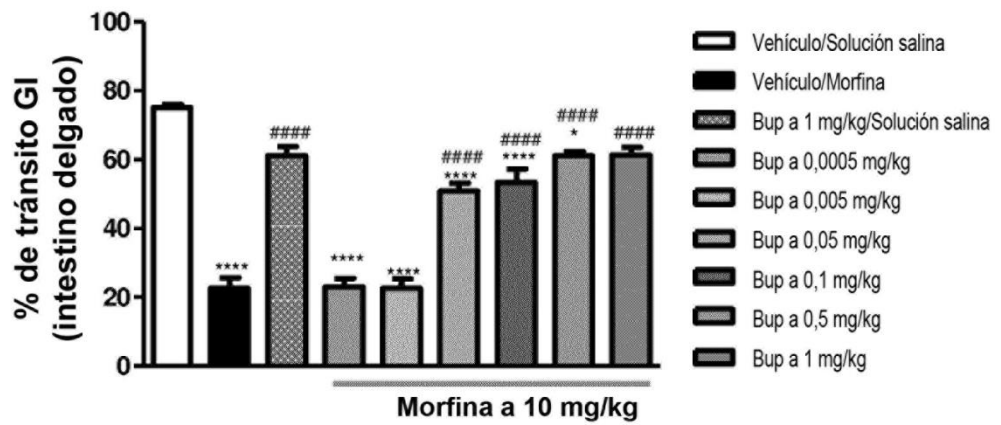


Figura 11

Efecto de la buprenorfina coadministrada con morfina en el tránsito GI de la rata

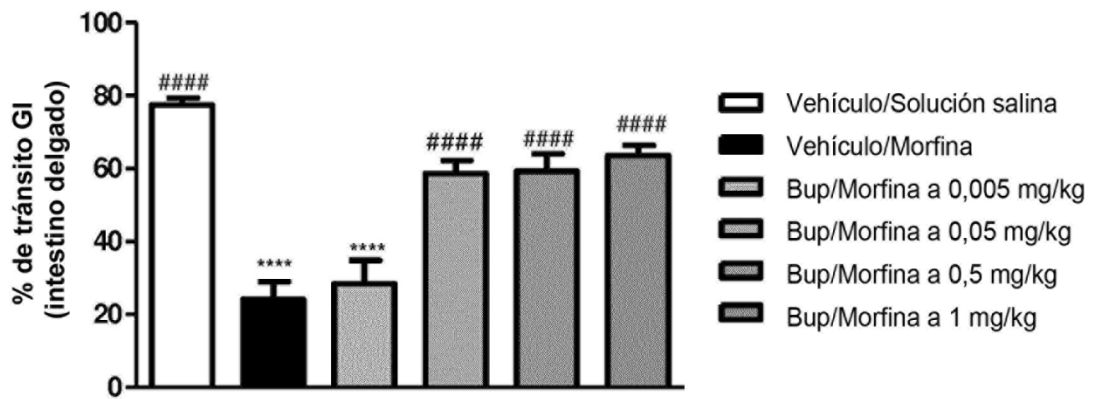


Figura 12A

Efecto de la buprenorfina sobre la analgesia de la morfina en la prueba de la placa caliente en ratas

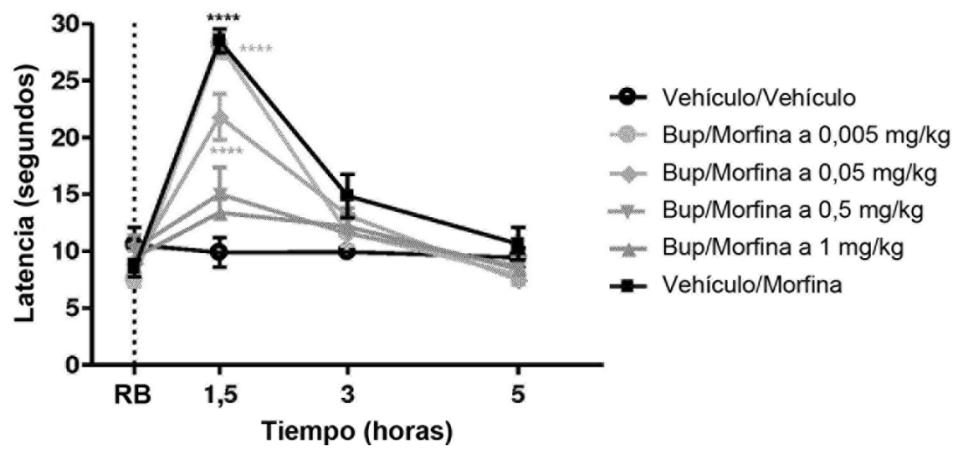


Figura 12B

Efecto de la buprenorfina sobre la analgesia de la morfina en la prueba de la placa caliente en ratas (Inversión de porcentaje)

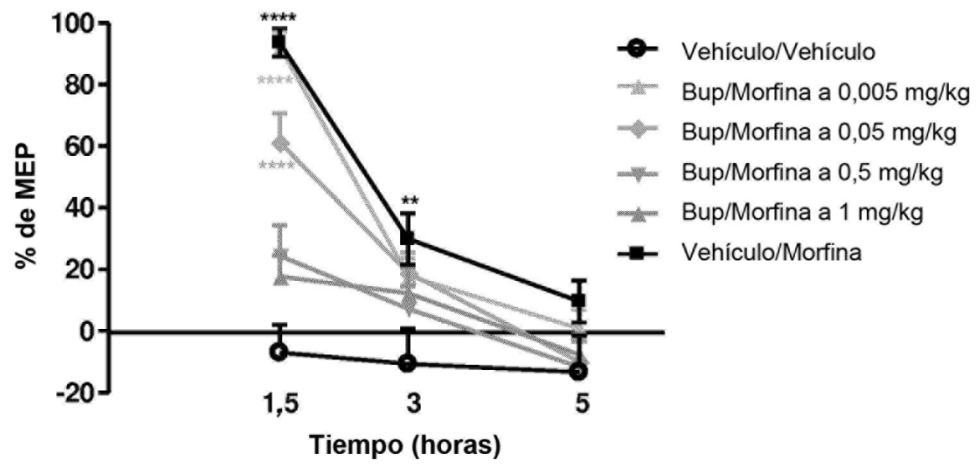


Figura 13A

Efecto de la buprenorfina sobre la analgesia de la morfina en la prueba de retirada de la cola en ratas

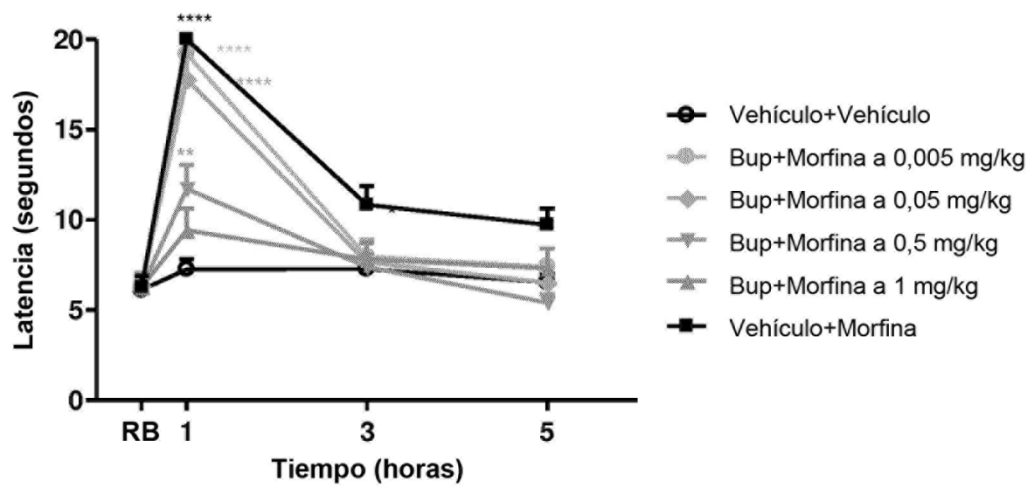


Figura 13B

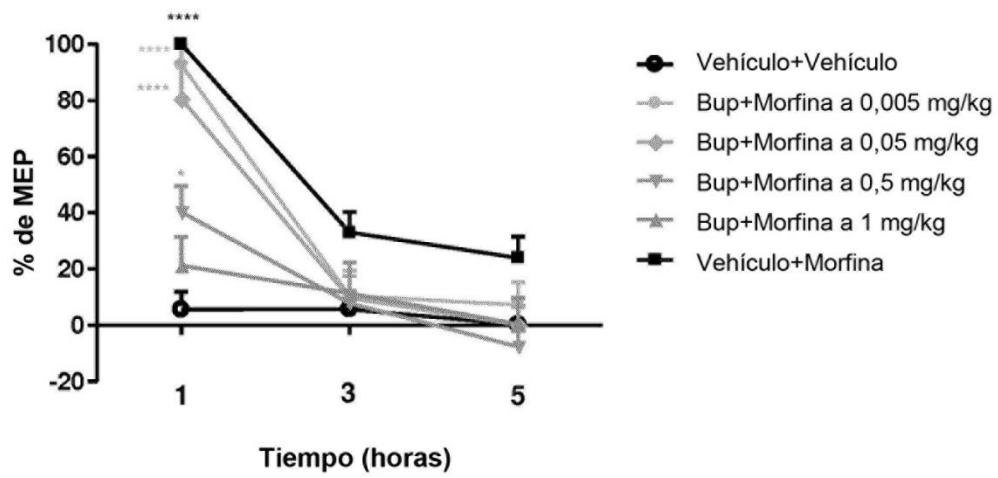


Figura 14A

Efecto de la oxycodona con pretratamiento con buprenorfina en el tránsito GI

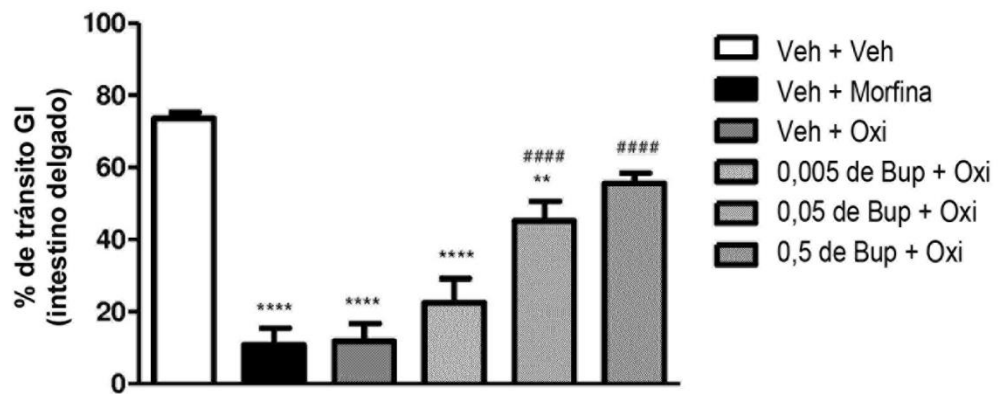


Figura 14B

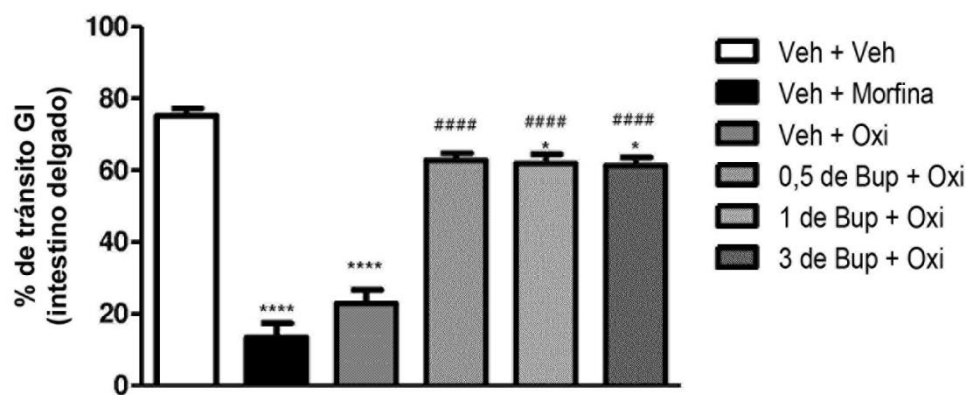


Figura 15

Efecto de la buprenorfina oral sobre la inhibición del tránsito GI inducida por oxycodona en ratas

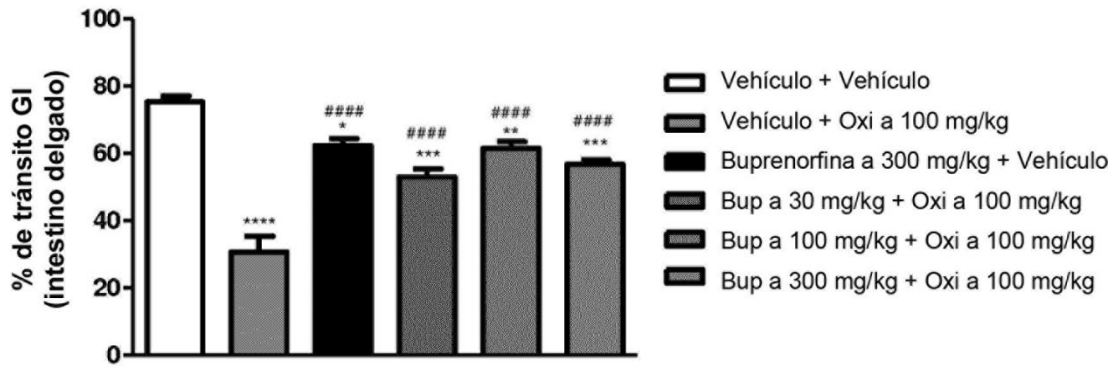


Figura 16

Efecto de la administración de buprenorfina oral y oxycodona oral en el tránsito GI de las ratas

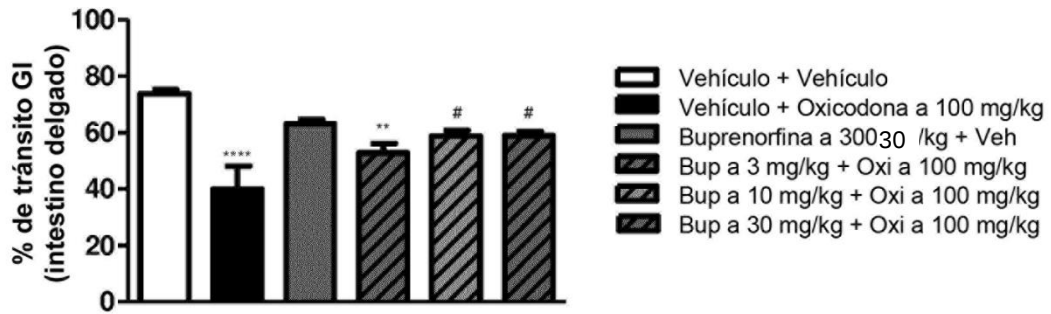


Figura 17A

Efecto de la buprenorfina oral sobre la inhibición del tránsito GI inducida por oxicodona en ratas

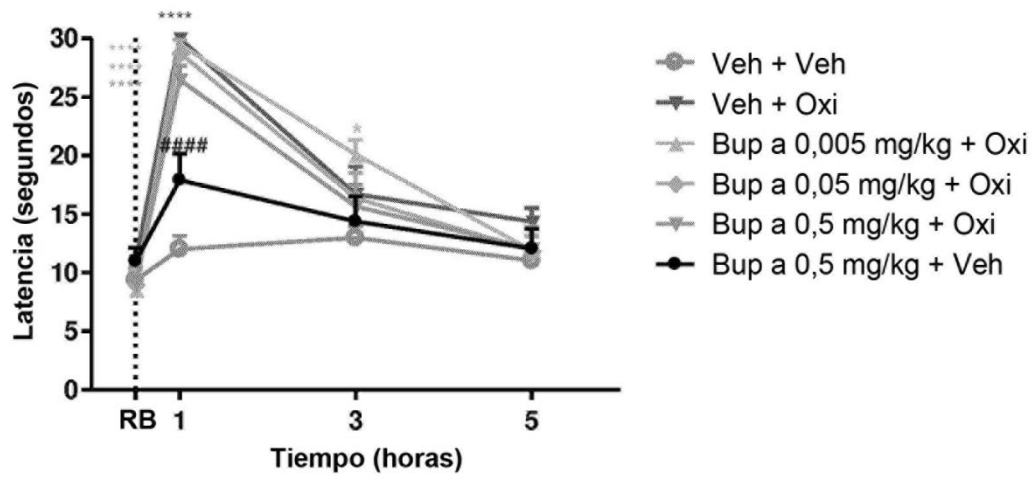


Figura 17B

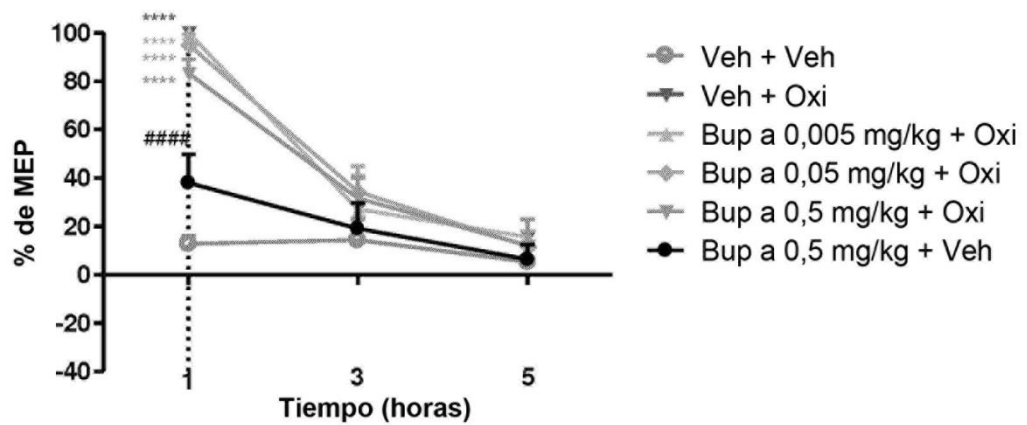


Figura 18A

Efecto del pretratamiento con buprenorfina sobre la latencia de respuesta con oxiconona en la prueba de retirada de la cola en ratas

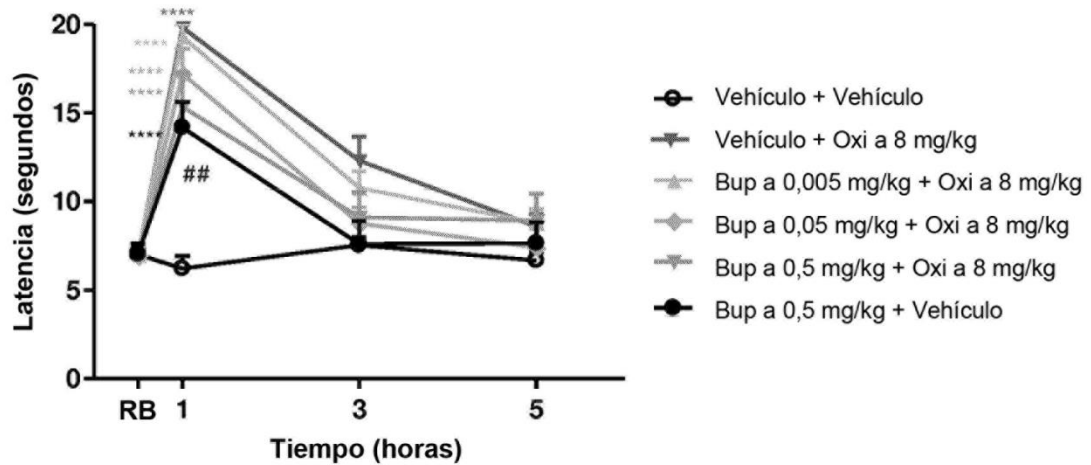


Figura 18B

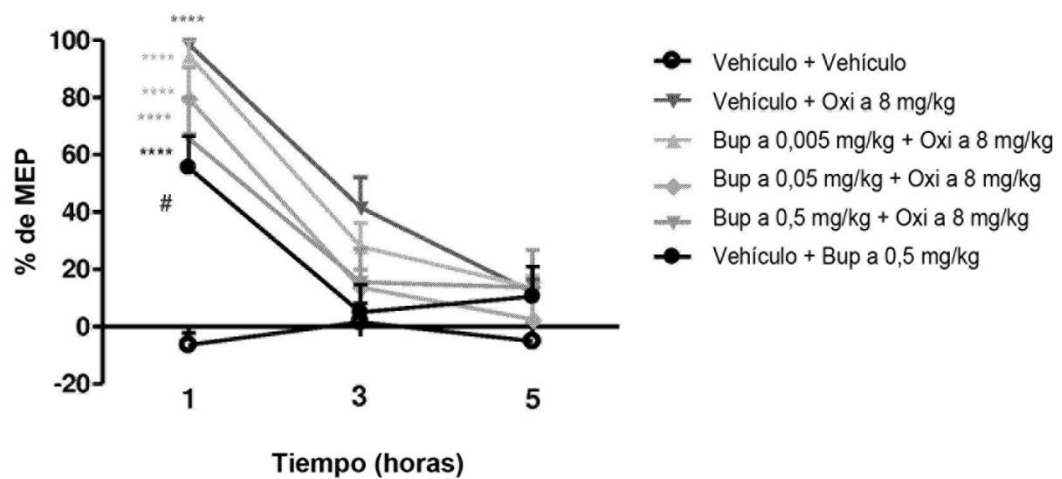
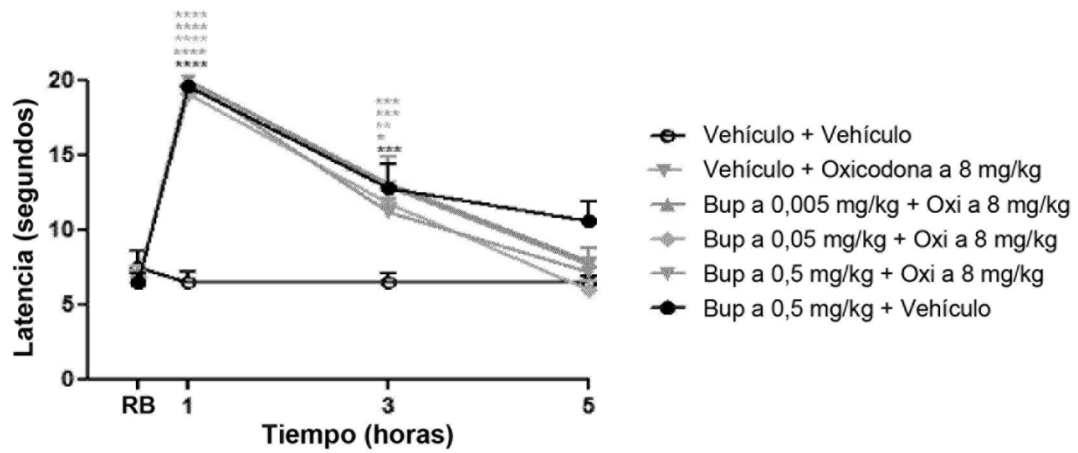


Figura 19A

Efecto de la coadministración de buprenorfina y oxycodona en la latencia de respuesta con la prueba de retirada de la cola en ratas

**Figura 19B**

Efecto de la coadministración de buprenorfina y oxycodona en la latencia de respuesta con la prueba de la placa caliente

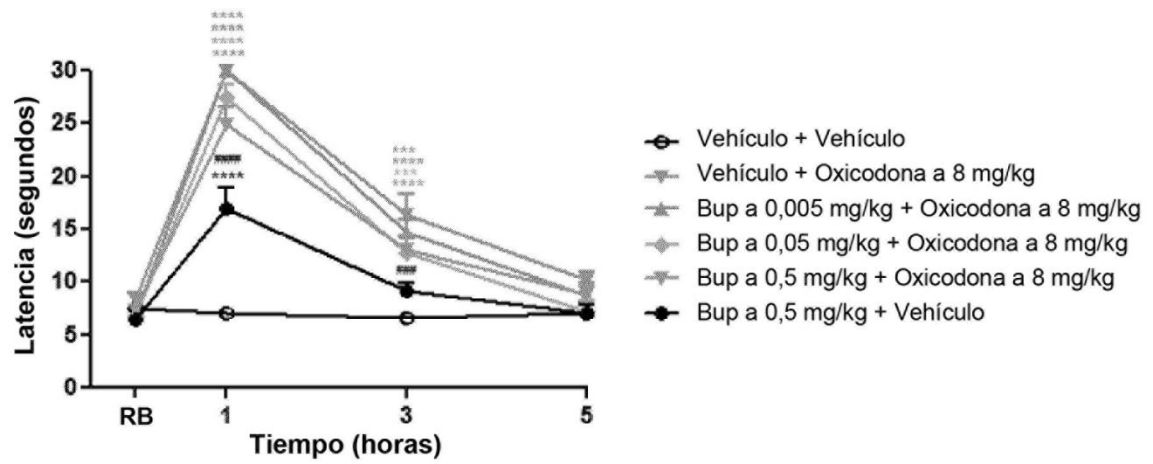


Figura 20

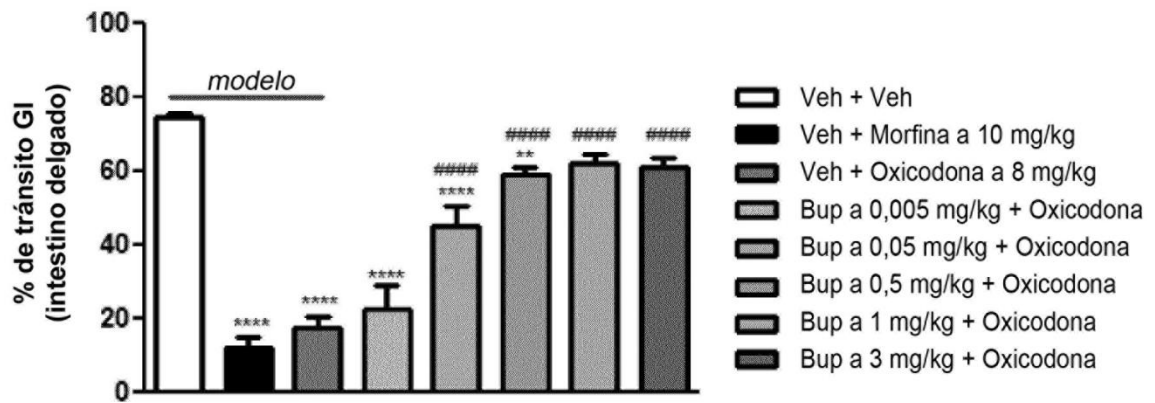


Figura 21

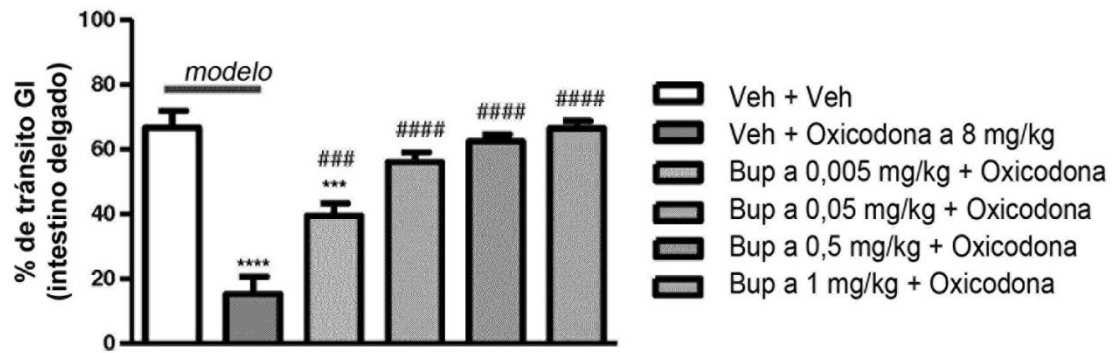


Figura 22

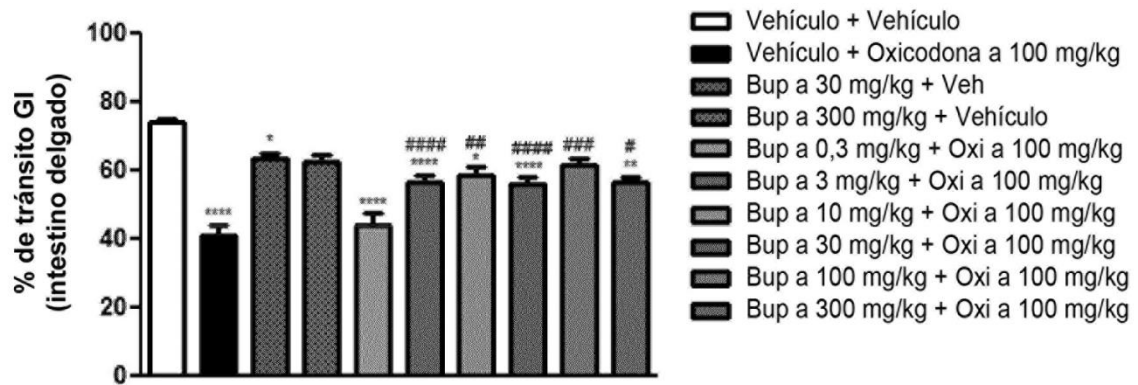


Figura 23

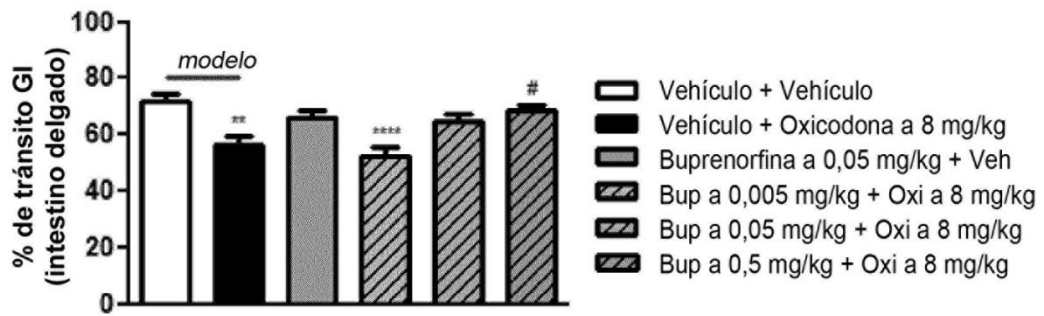


Figura 24

