



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 305 457**

⑮ Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **03721427 .7**

⑯ Fecha de presentación : **20.03.2003**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1485051**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **15.12.2004**

⑭ Título: **Método de administración de buprenorfina para tratar la depresión.**

⑯ Prioridad: **20.03.2002 US 366358 P**

⑮ Titular/es: **EURO-CELTIQUE S.A.**
2, avenue Charles de Gaulle
1653 Luxembourg, LU

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

⑯ Inventor/es: **Kaiko, Robert, F. y**
Sanchez, Ramiro

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

⑯ Agente: **Mir Plaja, Mireia**

ES 2 305 457 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

Método de administración de buprenorfina para tratar la depresión.

5 **Ámbito de la invención**

La presente invención contempla un método para aliviar los síntomas de la depresión, y en particular de la depresión refractaria, mediante la administración de una buprenorfina en una forma de dosificación transdérmica.

10 **Antecedentes de la invención**

Se estima que tantos como uno de cada diez americanos sufrirán de depresión en algún punto durante su vida. El término “depresión” cubre una amplia gama de enfermedades, desde las formas leves hasta las moderadas y las severas, e incluso las formas que ponen en peligro la vida. Sin embargo, todas ellas comparten comunes manifestaciones psicológicas, conductuales, cognitivas, físicas y emocionales. Las diferencias entre los subtipos de depresión, tales como las que se articulan en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (4^a Ed., Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000), dependen del alcance de la severidad, de la frecuencia y de la duración de estos atributos definitorios.

20 Sin quedar limitados a los mismos, los síntomas de la depresión incluyen un persistente estado de ánimo triste, pérdida de interés o de la capacidad de sentir placer en las actividades con las que antes se disfrutaba, significativos cambios de apetito o peso corporal, dificultad para conciliar el sueño o exceso de sueño, enlentecimiento físico o agitación física, pérdida de energía, sentimientos de inutilidad o de culpabilidad inapropiada, dificultad para pensar o concentrarse, y recurrentes pensamientos de muerte o su suicidio.

25 30 35 Terapias resolutivas en las que se usan inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRIs, como *p. ej.* la sertralina, la olanzapina y la fluoxetina) han ayudado a los de una gran proporción de los que sufren de depresión. Mientras que aproximadamente las de un ochenta por ciento de las personas con depresión responden muy positivamente al tratamiento (como *p. ej.* la intervención farmacológica), algunas responden tan sólo parcialmente al tratamiento con SSRIs o los tricíclicos más antiguos, y los de un importante número de individuos siguen siendo refractarios al tratamiento en estos abordajes terapéuticos. Para la depresión refractaria severa se ha usado el tratamiento electroconvulsivo (ECT).

40 45 Posiblemente desde los tiempos medievales ha venido usándose el opio en el tratamiento de varios trastornos psiquiátricos (Weber *et al.*, Int Clin Psychopharmacology 1988; 3:255-256). Emrich (en: Typical and Atypical Antidepressants: Clinical Practice, Costa *et al.* (Ed.), Raven Press, Nueva York (1982), p. 77 *et seq.*) ha sugerido que debido a las acciones euforizantes, tranquilizantes y antiansiedad de los opioides una deficiencia funcional de opioides endógenos puede constituir la base de la patogénesis de la depresión endógena (véase Extein *et al.*, Am J Psychiatry 1980; 137:845-846). Si bien en algunos estudios la administración de un opioide endógeno (β -endorfina) a pacientes deprimidos no ha producido efecto terapéutico observable alguno o bien ha producido tan sólo un escaso efecto terapéutico observable (Gold *et al.*, Am J Psychiatry 1979; 136:982-983), los investigadores han llevado a cabo ensayos para comprobar si los fármacos opioides sintéticos podrían servir de ayuda para tratar la depresión. Por ejemplo, Shapira *et al.* (J Clin Psychiatry 2001; 62:205-206) descubrieron que el tramadol ayudaba a un paciente con depresión mayor refractaria, y Lehmann *et al.* (Curr Therapeutic Res 1971; 13:42-49) sometieron a ensayo a una terapia con una combinación de fármacos en la que se usaba hidrocloruro de meperidina (demerol) y dextroanfetamina (dexedrina), descubriendo que a algunos pacientes les servía de ayuda la terapia, pero que el régimen de tratamiento tenía efectos diferenciales en varios síntomas depresivos.

50 Por otro lado, se ha descrito que la codeína no presentaba efecto antidepresivo alguno (Varga *et al.*, Ann NY Acad Sci 1982; 398:103-105), y para la morfina y la metadona los resultados son conflictivos (Extein, Psychopharmacology Bull 1981; 1:29-33; Feinberg *et al.*, Research Monograph Series 43, National Institute on Drug Abuse, 1982; Proceedings of the 44th Annual Scientific Meeting, 1982; 245-250; Abse *et al.*, Ann NY Acad Sci 1982; 398:79-83; Goldstein, Biol Psychiatry 1984; 19:1272-3).

55 60 La buprenorfina está también entre los opioides que se han sugerido para ser usados en terapia antidepresiva (Paetzold *et al.*, Nervenheikunde 2000; 19:143-150; Callaway Soc Biol Psychiatry 1996; 39:989-990; Emrich *et al.*, Neuropharmacology 1983; 22:385-388). Por ejemplo, en un estudio con 7 pacientes en el que sujetos que sufrían de depresión refractaria recibieron una pluralidad de dosis diarias de buprenorfina sublingual o intranasalmente, algunos pacientes alcanzaron una remisión total (Bodkin *et al.*, J Clin Psychopharmacology 1995; 15:49-57). En otro estudio, pacientes que sufrían de trastorno depresivo mayor recibieron dos dosis diarias de buprenorfina sublingual, lo cual redundó en un importante mejoramiento del estado de los pacientes (Emrich *et al.*, Ann NY Acad Sci 1982; 398:108-112, y Lancet 1982; 2:709). El mismo estudio describía, sin embargo, que en su mayoría los pacientes experimentaban cierto grado de ligera náusea, mareo y sedación, y un paciente vomitaba.

65 El documento US 5.900.420 da a conocer métodos para tratar el síndrome de fatiga crónica y la fibromialgia a base de administrar buprenorfina o una sal de la misma. Son composiciones preferidas para el aporte de la buprenorfina los losangos sublinguales y el gel transdérmico.

El documento US 5.817.665 da a conocer una composición y un método para tratar la depresión a base de administrar a un paciente una dosis farmacológicamente eficaz de un antagonista de los opioides que tiene un núcleo pentacíclico que es estructuralmente análogo a la naltrexona, y una dosis farmacológicamente eficaz de un antidepresivo no tricíclico.

5 El documento US 6.165.499 da a conocer un sistema terapéutico transdérmico para la aplicación de una capa liberadora de sustancia activa de pequeño espesor a un sitio de tratamiento.

10 A pesar de los avances de la técnica, sigue habiendo necesidad de métodos para tratar con eficacia a los pacientes que sufren de depresión, y especialmente de depresión refractaria. Estas inquietudes se agudizan particularmente con respecto a la necesidad de contar con un inocuo y eficaz método de manejo del trastorno.

Breve exposición de la invención

15 La presente invención contempla un método para aliviar uno o varios síntomas de la depresión, comprendiendo el método el paso de administrar al paciente una forma de dosificación transdérmica que comprende buprenorfina.

20 En consecuencia, la invención aporta un método para tratar la depresión, comprendiendo dicho método el paso de administrar una forma de dosificación transdérmica que comprende buprenorfina a un paciente que sufre de depresión, aliviando con ello uno o varios síntomas de depresión en el paciente. La forma de dosificación transdérmica es preferiblemente un artículo de dosificación transdérmica o una composición de dosificación transdérmica. Por ejemplo, el artículo de dosificación transdérmica puede ser un sistema transdérmico controlado por difusión, y la composición de dosificación transdérmica puede ser seleccionada de entre los miembros del grupo que consta de un gel tópico, una loción, un ungüento, un sistema transmucosal, un dispositivo transmucosal y un sistema de aporte ionotrófico. En una realización, la forma de dosificación transdérmica comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 mg de buprenorfina. Sin quedar limitados a los mismos, los síntomas de depresión pueden incluir un persistente estado de ánimo triste, pérdida de interés o de la capacidad de obtener placer en actividades con las que antes se disfrutaba, importantes cambios de apetito o peso corporal, dificultad para conciliar el sueño o exceso de sueño, enlentecimiento físico, agitación, pérdida de energía, sentimientos de inutilidad, culpabilidad inapropiada, dificultad para pensar, dificultad para concentrarse, y recurrentes pensamientos de muerte o su suicidio. En una realización particular, la depresión está clasificada como depresión refractaria. En otra realización adicional, el paciente es un paciente de edad avanzada. En aun otra realización, el método comprende el paso de repetir el paso de administrar la forma de dosificación transdérmica al menos una vez, y preferiblemente al menos 6 veces. El paso de repetición puede ser llevado a cabo cada 3-7 días, por ejemplo.

35 La invención también aporta un método para tratar la depresión, cuyo método comprende la administración secuencial de un primer, un segundo y un tercer artículo de dosificación transdérmica que comprenden buprenorfina a un paciente que sufre de depresión, donde el tercer artículo de dosificación comprende una dosificación de buprenorfina más alta que la del primer y la del segundo artículo de dosificación, aliviando con ello uno o varios síntomas de depresión en el paciente. En una realización, el primer artículo de dosificación comprende no más de 5 mg de buprenorfina, el segundo artículo de dosificación comprende no más de 10 mg de buprenorfina y es administrado por espacio de un periodo de dosificación de tres días, y el tercer artículo de dosificación comprende al menos 20 mg de buprenorfina y es administrado por espacio de un periodo de dosificación de al menos 2 días. En otra realización, el primer artículo de dosificación comprende no más de 10 mg de buprenorfina, el segundo artículo de dosificación comprende no más de 20 mg de buprenorfina y es administrado por espacio de tres días, y el tercer artículo de dosificación comprende al menos 30 mg de buprenorfina y es administrado por espacio de al menos 2 días. En aun otra realización, el primer artículo de dosificación comprende no más de 20 mg de buprenorfina, el segundo artículo de dosificación comprende no más de 30 mg de buprenorfina y es administrado por espacio de tres días, y el tercer artículo de dosificación comprende 40 mg de buprenorfina y es administrado por espacio de al menos 2 días. El segundo artículo de dosificación puede ser administrado, por ejemplo, entre 3 y 7 días después del primer artículo de dosificación, y el tercer artículo de dosificación puede ser administrado, por ejemplo, entre 3 y 7 días después del segundo artículo de dosificación. En una realización preferida, la administración del tercer artículo de dosificación es repetida al menos una vez. En otra realización preferida, la administración del tercer artículo de dosificación es repetida al menos 4 veces. El paciente puede ser, por ejemplo, un paciente de edad avanzada.

55 Descripción detallada de la invención

La presente invención da a conocer un método de administración transdérmica de buprenorfina para aliviar los síntomas de depresión en un paciente. En una realización preferida, la buprenorfina es administrada en una forma de dosificación transdérmica.

60 En los pacientes que sufren de depresión, el aporte transdérmico de buprenorfina ofrece varias ventajas. Pacientes con síntomas de depresión han recibido frecuentes administraciones de buprenorfina por rutas orales o sublinguales. Sin embargo, tales regímenes dependen mucho del cumplimiento de la prescripción facultativa por parte del paciente, exigiendo de un paciente deprimido que mantenga diligentemente el programa de dosificación. Por añadidura, la depresión puede durar por espacio de prolongados períodos de tiempo, y a veces es más o menos una enfermedad crónica. La administración transdérmica de buprenorfina permite el aporte del fármaco por espacio de muchos días, usando una forma de dosificación de liberación lenta que minimiza los problemas de la administración frecuente.

ES 2 305 457 T3

El método también incrementa el grado de cumplimiento de la prescripción facultativa para la terapia farmacológica por parte del paciente y la eficacia del tratamiento. Es de destacar que la reducción de los efectos secundarios y la minimización de las complicaciones no disminuyen el efecto terapéutico primario: el tratamiento de la depresión.

5 El programa de tratamiento de la invención puede comprender el paso de administrar una forma transdérmica de buprenorfina por espacio de un predefinido número de días, de p. ej. entre 1 y 10 días, y preferiblemente por espacio de 3-7 días. A continuación de ello, otra forma de dosificación transdérmica de buprenorfina que contenga la misma dosis o una dosis distinta de BTDS (BTDS = sistema transdérmico de buprenorfina) puede ser administrada por espacio de otro periodo de tiempo, y así sucesivamente. Son niveles preferidos de dosificación de buprenorfina para el tratamiento 10 de la depresión aquéllos que contienen 2-100 mg de buprenorfina, y preferiblemente 5-40 mg. Por ejemplo, un parche transdérmico puede contener 5, 10, 20, 30 o 40 mg de buprenorfina en adecuada formulación.

15 En el sentido en el que se la utiliza en la presente, la expresión “predefinido número de días” se refiere al espacio de tiempo durante el cual una forma de dosificación de buprenorfina transdérmica es administrada al paciente. El predefinido número de días puede variar entre individuos y puede ser determinado por un experto en la materia haciendo uso de las directrices que se exponen dentro de la presente solicitud. En una realización preferida, el predefinido número de días es de 3-7 días.

20 El régimen de dosificación de la presente invención puede como alternativa ser descrito en términos de la administración de una “serie de formas de dosificación transdérmica que comprende al menos una dosificación incremental de buprenorfina”. Esto se refiere a la administración secuencial de al menos dos formas de dosificación transdérmica al paciente, donde la dosificación de buprenorfina en la primera forma de dosificación es menor que la de al menos una forma de dosificación administrada posteriormente, siendo cada forma de dosificación administrada posteriormente 25 administrada un predefinido número de días, de p. ej. 1-10 días, y preferiblemente de 3-7 días, después de la anterior forma de dosificación. Por ejemplo, en el régimen de dosificación puede ser administrada una serie de tres formas de dosificación transdérmica en la que la primera forma de dosificación contenga 5 mg de buprenorfina, la segunda forma de dosificación contenga 10 mg de buprenorfina y la tercera forma de dosificación contenga 20 mg de buprenorfina, de forma tal que cada posterior forma de dosificación en la serie tenga el doble de dosificación de buprenorfina en 30 comparación con su predecesora. Como alternativa, la serie de formas de dosificación puede incluir 20 mg, 30 mg y 40 mg de buprenorfina respectivamente, o 2 mg, 4 mg y 8 mg de buprenorfina, respectivamente, o 1 mg, 2 mg o 3 mg de buprenorfina, respectivamente. Para una serie de tres parches, pueden ser particulares regímenes de dosificación (en mg) los de 5-5-10, 5-10-10, 5-10-20, 5-20-40, 5-10-30, 5-30-40, 10-10-20, 10-10-30, 10-10-40, 10-20-30, 10-20-40 y 35 10-30-40. Una vez haya sido alcanzado un nivel de dosificación que alivie uno o varios síntomas de depresión, puede mantenerse al paciente al mismo nivel de dosificación por espacio de tanto tiempo como sea necesario para tratar la depresión.

40 En el sentido en el que se la utiliza en la presente, la abreviatura “BTDS” significa “Sistema Transdérmico de Buprenorfina”, y “BTDS X”, donde “X” es un número más alto que cero, significa una forma de dosificación transdérmica que contiene X miligramos de buprenorfina. Así, el “BTDS 5” contiene aproximadamente 5 mg de buprenorfina. Preferiblemente, un BTDS contiene buprenorfina en forma de una base o una sal, y más preferiblemente en forma de una base.

45 En una realización preferida, la forma de dosificación transdérmica es seleccionada de entre los miembros del grupo que consta de un artículo de dosificación transdérmica y una composición de dosificación transdérmica. El artículo de dosificación transdérmica puede ser un sistema transdérmico controlado por difusión, y la composición de dosificación transdérmica puede ser seleccionada de entre los miembros del grupo que consta de gel tópico, loción, ungüento, sistema transmucosal, dispositivo transmucosal y sistema de aporte ionotrófico. En una realización, la forma de dosificación transdérmica comprende de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 90% en peso de buprenorfina sobre la base del 100% del peso total de la dosificación. En una realización preferida, las preparaciones 50 transdérmicas contienen de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 25% en peso del compuesto, de su sal o de su derivado, y más preferiblemente desde poco más o menos un 0,5% hasta poco más o menos un 10% en peso de buprenorfina. En una realización alternativa, la forma de dosificación transdérmica de la invención suministra la buprenorfina a una velocidad de aporte de aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{h}$ a aproximadamente 500 $\mu\text{g}/\text{h}$, y con preferencia de aproximadamente 5 $\mu\text{g}/\text{h}$ a aproximadamente 200 $\mu\text{g}/\text{h}$, de aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{h}$ a aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{h}$, 55 o de aproximadamente 40 $\mu\text{g}/\text{h}$ a aproximadamente 60 $\mu\text{g}/\text{h}$.

En una realización, el tratamiento con buprenorfina puede usarse en combinación con otros métodos terapéuticos.

60 El método de la presente invención puede ser usado para todo paciente que tenga necesidad de tratamiento para la depresión o para síntomas de depresión, incluyendo los pacientes de edad avanzada (de más de 65 años de edad), los pacientes adultos jóvenes (de entre 17 y 45 años de edad) y los pacientes pediátricos (de edades comprendidas entre las del nacimiento y los 16 años, incluyendo los grupos de edad a los que a menudo se alude como neonatos, infantes, niños y adolescentes).

65 En el sentido en el que se le utiliza en la presente, el vocablo “depresión” se refiere a un estado mental de ánimo deprimido caracterizado por sentimientos de tristeza, desesperación y desánimo. La depresión va desde los sentimientos normales de “melancolía” y pasando por la distimia hasta la depresión mayor. A menudo está marcada por un persistente estado de ánimo triste, pérdida de interés o de la capacidad de obtener placer en actividades con las que

antes se disfrutaba, importantes cambios de apetito o peso corporal, dificultad para conciliar el sueño o exceso de sueño, enlentecimiento físico o agitación física, pérdida de energía, sentimientos de inutilidad o culpabilidad inapropiada, dificultad para pensar o concentrarse, y recurrentes pensamientos de muerte o su suicidio. Los síntomas de depresión pueden variar desde los leves hasta los moderados y los severos. Las diferencias entre los subtipos de depresión

5 dependen del alcance de la severidad, de la frecuencia y de la duración de estos atributos definitorios. La depresión es generalmente categorizada como depresión mayor, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno distímico y trastorno ciclotímico. Las definiciones de los criterios de clasificación y los síntomas de depresión (anteriormente enumerados) pueden determinarse a partir del DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4^a ed.), American Psychiatric Association).

10 Puede valorarse la depresión usando varios estudios de autovaloración y valoraciones llevadas a cabo por el médico. Sin quedar limitados a la misma, los estudios de autovaloración incluyen la Escala de Autovaloración de la Depresión de Zung. Sin quedar limitadas a los mismos, las valoraciones llevadas a cabo por el médico incluyen el Inventario de Depresión de Beck, el Estudio del Estado de Depresión Mediante Cuestionarios con la Lista de Síntomas SALSA
15 (SALSA = perturbación del sueño/anhedonia/baja autoestima/disminución del apetito), el Estudio del Estado de Depresión Mediante Cuestionarios con la Lista de Síntomas SIG E CAPS (SIG E CAPS = cambios del sueño/pérdida de interés/culpabilidad (inutilidad)/falta de energía/cognición reducida y/o dificultad para concentrarse/pérdida de apetito (peso)/agitación o retardos psicomotores/pensamientos de suicidio/muerte) y la Escala de Clasificación para la Valoración de la Depresión según Hamilton. En el sentido en el que se les utiliza en la presente, los términos "aliviar" o
20 "aliviando" se refieren a mitigar o atenuar al menos parcialmente uno o varios síntomas de depresión. Tal alivio puede ser valorado por un médico o bien por el paciente usando uno o varios de los estudios de autovaloración que aquí se describen.

25 En una realización específica, el método de la invención es usado para tratar a los pacientes que sufren de un subtipo de depresión llamado "depresión refractaria". Los pacientes con depresión refractaria anteriormente no han respondido o bien han respondido tan sólo parcialmente a las medicaciones estándar tales como, aunque sin carácter limitativo, los inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (como *p. ej.* la fluoxetina, la paroxetina y la sertralina), los antidepresivos tricíclicos (como *p. ej.* la amitriptilina, la desipramina, la imipramina y la nortriptilina) y los inhibidores de la monoamina oxidasa (como *p. ej.* la fenelcina y la trancipromina). Una respuesta parcial está caracterizada por
30 una mejoría de menos de un 50% en la Escala HAMD-21 o de Evaluación de la Depresión según Montgomery-Asberg, preferiblemente de poco más o menos un 1% a poco más o menos un 49%, más preferiblemente de poco más o menos un 10% a poco más o menos un 49%, y con la máxima preferencia, de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 49%. En una realización, pacientes que sufren de depresión refractaria son tratados mediante una terapia combinada en la que la buprenorfina transdérmica se combina con tratamientos tales como la terapia electroconvulsiva.

35 En una realización, el paciente que sufre de depresión está adicionalmente necesitado de tratamiento del dolor. Por ejemplo, el paciente puede estar clasificado como uno que tiene un específico estado médico asociado al dolor. Tales estados son perfectamente conocidos en la técnica e incluyen el cáncer, por ejemplo. De ser necesario, el paciente puede estar recibiendo medicación adicional para controlar el dolor. Aunque sin carácter limitativo, tales medicaciones
40 incluyen los fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDS), el acetaminofeno (o paracetamol) y los opioides agonistas de los receptores mu de liberación inmediata, y combinaciones de los mismos. La presente invención puede también ser usada para suplantar las medicaciones existentes para el dolor o la depresión, reduciendo con ello la necesidad de otros tipos de medicación.

45 En el sentido en el que se las utiliza en la presente, las expresiones "evento adverso" o "experiencia adversa" significan cualquier acontecimiento médico adverso en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se administra un producto farmacéutico. Aunque sin quedar limitados a los mismos, los ejemplos de eventos adversos en un régimen de tratamiento incluyen la náusea, la constipación, el vómito, el dolor de cabeza, el mareo, la somnolencia, la hipotensión ortostática, la depresión respiratoria, la coleocistitis y el dolor abdominal.

50 Se describen a continuación ciertas realizaciones preferidas de la presente invención. En la medida en que la descripción haga referencia a ciertos componentes de la invención con aproximaciones, *p. ej.* usando las expresiones "aproximadamente" o "poco más o menos", estas expresiones significarán en general un aceptable grado de error para la cantidad medida dada la naturaleza o la precisión de las mediciones. Son típicos ejemplos de los grados de error los de una tolerancia de un 20 por ciento (%), preferiblemente de un 10%, y más preferiblemente de un 5% de un valor determinado o de una gama de valores determinada. Las cantidades numéricas que aquí se indican son aproximadas a no ser que se indique lo contrario.

Buprenorfina

60 La presente invención se refiere al uso de buprenorfina o una sal, un derivado éter, un derivado éster, un derivado ácido, un enantiómero, un diastómero, un racemato, un polimorfo o un solvato farmacéuticamente activa(o) de la misma que tenga actividad antidepresiva. Esta molécula tiene la fórmula química N-ciclopropilmetil-7 α -((S)-1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil)-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidronororipavina.

65 Se ha demostrado que la buprenorfina es eficaz para controlar el dolor en los de una amplia gama de pacientes al ser administrada por una serie de distintas rutas de administración entre las que se incluyen la intravenosa, la epidural, la intratecal o la sublingual, en pacientes tanto jóvenes como de edad avanzada (Inagaki *et al.*, Anesth Analg 1996,

83:530-536; Brema *et al.*, Int J Clin Pharmacol Res 1996, 16:109-116; Capogna *et al.*, Anaesthesia 1988, 43:128-130; Adrianensen *et al.*, Acta Anesthesiol Belg 1985, 36:33-40; Tauzin-Fin *et al.*, Eur J Anaesthesiol 1998, 15:147-152; Nasar *et al.*, Curr Med Res Opin 1986, 10:251-255). Están descritos en la literatura varios tipos de formulaciones transdérmicas de buprenorfina. Véanse, por ejemplo, la Pat. U.S. Nº 5.240.711 de Hille *et al.*, la Pat. U.S. Nº 5.225.199 de Hidaka *et al.*, la Pat. U.S. Nº 5.069.909 de Sharma *et al.*, la Pat. U.S. Nº 4.806.341 de Chien *et al.*, la Pat. U.S. Nº 5.026.556 de Drust *et al.*, la Pat. U.S. Nº 5.613.958 de Kochinke *et al.* y la Patente U.S. Nº 5.968.547 de Reder *et al.* Están actualmente a la venta en la Unión Europea bajo el nombre de marca de fábrica TRANSTEC® sistemas de administración transdérmica de buprenorfina fabricados por la Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co. Estos parches contienen 20, 30 o 40 mg de buprenorfina, con una velocidad aproximada de aporte o “flujo” de 35, 52,5 y 70 µg/h, respectivamente.

Farmacológicamente, la buprenorfina es un agonista parcial contra el receptor opioide μ , poseyendo propiedades tanto agonistas como antagonistas. Un agonista parcial es un agente que se fija al receptor pero no lo estimula plenamente. Adicionalmente, el agente impide la fijación de un pleno agente, bloqueando con ello la actividad farmacológica total posible por parte del receptor. Los agonistas parciales presentan efectos techo (*es decir que* el incrementar la dosis solamente tiene efectos hasta cierto nivel). Por consiguiente, los agonistas parciales tienen índices de seguridad mayores que los de los agonistas plenos (tales como la heroína o la morfina y ciertos productos analgésicos químicamente emparentados con la morfina).

La presente invención también contempla el uso de otros agonistas parciales tales como la N-but-3-enil-norbutenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Esta composición está descrita en la publicación WO 02/070524 al amparo del PCT (PCT = Tratado Internacional de Cooperación en Materia de Patentes).

En el contexto de la presente invención, la expresión “cantidad eficaz” es aquella cantidad de buprenorfina o sal de la misma que es suficiente para reducir o aliviar síntomas de depresión en un paciente. En la medida en que la presente invención también contempla la administración de una buprenorfina para tratar el dolor así como la depresión, la buprenorfina será administrada en una “cantidad analgésicamente eficaz”, es decir, en una cantidad de buprenorfina que reduzca o alivie el dolor en el paciente, según determinación efectuada sobre la base del grado de dolor que sufra el paciente, junto con factores tales como la altura, el peso, la edad y el estado del paciente, así como la forma de dosificación transdérmica específica. A este respecto, el dolor puede ser categorizado mediante una Escala Analógica Visual (VAS).

Queda también abarcado por la presente invención el uso de varias(os) sales, derivados éter, derivados éster y derivados ácidos farmacéuticamente aceptables de la buprenorfina y derivados de la buprenorfina que alteren la solubilidad acuosa y sean farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye adicionalmente todos los individuales enantiómeros, diastómeros, racematos y otras proporciones de isómeros del compuesto. La invención también incluye el uso de todos los polimorfos y solvatos de buprenorfina, tales como los hidratos y los formados con disolventes orgánicos, que tengan un efecto antidepresivo. Tales isómeros, polimorfos y solvatos pueden ser preparados mediante métodos conocidos en la técnica, tal como mediante síntesis y resolución regioespecífica y/o enantioselectiva, sobre la base de la exposición que aquí se hace.

Sales y Derivados

Queda también abarcado por la presente invención el uso de varias(os) sales y derivados éter, derivados éster y derivados ácidos activos y farmacéuticamente aceptables del compuesto activo y derivados del compuesto activo que alteren la solubilidad acuosa y sean farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye adicionalmente el uso de todos los enantiómeros, diastómeros, racematos y otros isómeros activos individuales del compuesto, así como de combinaciones de los mismos. La invención también incluye todos los polimorfos y solvatos, tales como los hidratos y los formados con disolventes orgánicos, de este compuesto. Tales isómeros, polimorfos y solvatos pueden ser preparados mediante métodos conocidos en la técnica, tal como mediante síntesis y resolución regioespecífica y/o enantioselectiva, sobre la base de la exposición que aquí se hace.

Aunque sin quedar limitadas a las mismas, las adecuadas sales del compuesto incluyen sales de adición ácida tales como las hechas con ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, carbónico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexanosulfámico, salícílico, p-aminosalícílico, 2-fenoxibenzoico y 2-acetoxibenzoico; sales hechas con sacarina; sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos o inorgánicos, tales como sales de amonio cuaternario.

Aunque sin quedar limitadas a las mismas, las adicionales sales adecuadas incluyen sales de buprenorfina en forma de acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloruro, hidroxinaftoato, yoduro, isotonato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal amónica de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato,

ES 2 305 457 T3

pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato.

La presente invención incluye prodrogas del compuesto de la presente invención. Aunque sin quedar limitadas a los mismos, las prodrogas incluyen a derivados funcionales de buprenorfina que son susceptibles de ser fácilmente convertidos en buprenorfina *in vivo*. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de adecuados derivados prodrogas están descritos, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Composiciones Farmacéuticas

Con el (los) compuesto(s) de la presente invención puede hacerse una composición farmacéutica. La composición farmacéutica también puede incluir aditivos tales como un vehículo farmacéuticamente aceptable, un conservante, una tintura, un aglutinante, un agente de suspensión, un agente dispersante, un colorante, un desintegrante, un excipiente, un diluyente, un lubricante, un plastificante o cualquier combinación de cualesquiera de los anteriores. Adicionalmente, la composición puede formarse con un antagonista o agente inactivador para impedir el mal uso del agente activo.

Aunque sin quedar limitados a los mismos, los adecuados vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen etanol, agua, glicerol, aloe vera, gel, alantoína, glicerina, aceites de vitamina A y E, aceite mineral, PPG2 miristil propionato, aceites vegetales y solcetal. La composición puede también incluir conservantes adecuados, como p. ej. benzoato sódico, y otros aditivos que puedan hacer a la composición más adecuada para el uso transdérmico. Aunque sin quedar limitados a las mismas, los adecuados agentes dispersantes y de suspensión incluyen gomas sintéticas y naturales tales como goma vegetal, tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y gelatina. Aunque sin quedar limitados a la misma, los adecuados diluyentes farmacéuticos incluyen el agua. Aunque sin quedar limitados a los mismos, los ejemplos de aditivos adicionales incluyen sorbitoles, talcos, ácidos esteáricos y fosfato dicálcico.

Formas de Dosificación Unitaria

Las formas sólidas de dosificación unitaria pueden ser preparadas mezclando el compuesto, la sal o el derivado de la presente invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera otros aditivos deseados de los que se han descrito anteriormente. La mezcla es típicamente mezclada hasta haberse formado una mezcla homogénea del compuesto de la presente invención y del vehículo y de cualesquiera otros aditivos deseados, *es decir*, hasta haber quedado el compuesto uniformemente dispersado en toda la composición.

Pueden también incluirse en la composición polímeros biodegradables para controlar la liberación del compuesto. Aunque sin quedar limitados a los mismos, estos polímeros incluyen el ácido poliláctico, la poliepsiloncaprolactona, el ácido polihidroxibutírico, los poliorthoésteres, los poliacetales, los polidihidropiranos, los policianoacrilatos y los copolímeros en bloques anfipáticos o reticulados de hidrogeles.

Formas de Dosificación Transdérmica

Las formas de dosificación transdérmica son formas de dosificación que son convenientes para administrar muchos y distintos agentes activos terapéuticamente eficaces entre los que se incluyen, sin bien con carácter no limitativo, los analgésicos tales como por ejemplo los analgésicos opioides. Aunque sin quedar limitados a los mismos, los típicos analgésicos opioides incluyen el fentanilo, la buprenorfina, las etorfinas y otros narcóticos de alta potencia. Las formas de dosificación transdérmica son particularmente útiles para la liberación temporizada y la liberación sostenida de los agentes activos.

Las formas de dosificación transdérmica pueden clasificarse en artículos de dosificación transdérmica y composiciones de dosificación transdérmica. El artículo de dosificación transdérmica más común es un sistema transdérmico controlado por difusión (parche transdérmico) que usa ya sea un reservorio fluido o un fármaco en un sistema que constituye una matriz adhesiva. Aunque sin quedar limitadas a los mismos, las composiciones de dosificación transdérmica incluyen los geles tópicos, las lociones, los ungüentos, los sistemas y dispositivos transmucosales y los sistemas de aporte ionotforético (por electrodifusión). Preferiblemente, la forma de dosificación transdérmica es un parche transdérmico.

Las composiciones farmacéuticas pueden ponerse en forma de formas de dosificación transdérmica tales como un sistema transdérmico controlado por difusión (parche transdérmico) que use ya sea un reservorio fluido o bien un fármaco en un sistema que constituya una matriz adhesiva, un gel tópico, una loción, un ungüento, un sistema transmucosal, un parche transdérmico y un sistema de aporte ionotforético (por electrodifusión). La forma de dosificación transdérmica es usada en el régimen de dosificación de la presente invención para la liberación temporizada o la liberación sostenida de buprenorfina.

Las formas de dosificación transdérmica que se usan según la invención preferiblemente incluyen una capa de soporte hecha de material farmacéuticamente aceptable que es impermeable a la buprenorfina. La capa de soporte preferiblemente sirve de cubierta protectora para la buprenorfina y puede también desempeñar una función de soporte. Son ejemplos de materiales adecuados para hacer la capa de soporte las películas de polietileno de alta y baja densidad,

polipropileno, cloruro de polivinilo, poliuretano y poliésteres tales como poli(ftalato de etileno), los folios metálicos, los laminados de folio metálico con tales películas poliméricas adecuadas, los géneros textiles, si debido a sus propiedades físicas los componentes del reservorio no pueden atravesar el género, y materiales similares. Preferiblemente, los materiales que se usan para la capa de soporte son laminados hechos a base de tales películas de polímero con un folio metálico tal como folio de aluminio. La capa de soporte puede ser de cualquier espesor apropiado que permita que sean desempeñadas las deseadas funciones de protección y soporte. Un espesor adecuado será el que va desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 200 micras. Los materiales y espesores deseables le resultarán obvios al experto en la materia.

En ciertas realizaciones preferidas, las formas de dosificación transdérmica que se usan según la invención contienen una capa de matriz de polímero. Generalmente, los polímeros que se usan para formar la matriz de polímero farmacéuticamente aceptable son aquéllos que son capaces de formar paredes o recubrimientos delgados a través de los cuales los productos farmacéuticos pueden pasar a velocidad controlada. Una lista no limitativa de ejemplos de materiales que pueden ser incluidos en la matriz de polímero incluye el polietileno, el polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de acetato de etilenvinilo, siliconas, caucho, homopolímeros, copolímeros o polímeros en bloques sintéticos tipo caucho, ésteres poliacrílicos y los copolímeros de los mismos, poliuretanos, poliisobutileno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímero de cloruro de vinilo-acetato de vinilo, polímero de polimetacrilato (hidrogel), cloruro de polivinilideno, poli(tereftalato de etileno), copolímero de etileno-alcohol vinílico, copolímero de etileno-viniloxietanol, siliconas incluyendo copolímeros silíconicos tales como copolímeros de polisiloxano-polimetacrilato, polímeros celulósicos (como p. ej. la celulosa etílica y los ésteres de celulosa), policarbonatos, politetrafluoroetileno y mezclas de los mismos. Son ejemplos de materiales a incluir en la capa de matriz de polímero los elastómeros silíconicos con la estructura general del polidimetilsiloxano (como p. ej. polímeros de silicona). Los polímeros silíconicos preferidos se reticulan y son farmacéuticamente aceptables. Otros materiales preferidos que pueden ser incluidos en la capa de matriz de polímero incluyen los siguientes: polímeros silíconicos que son copolímeros reticulables que tienen unidades dimetil y/o dimetilvinilsiloxano y pueden ser reticulados usando un adecuado catalizador de peróxido. Son también preferidos aquellos polímeros que constan de copolímeros en bloques basados en estireno y 1,3-dienos (particularmente copolímeros lineales en bloques de estireno-isopreno o copolímeros en bloques de estireno-butadieno), poliisobutilenos, y polímeros basados en acrilato y/o metacrilato.

La capa de matriz de polímero puede opcionalmente incluir un agente reticulante farmacéuticamente aceptable. Los adecuados agentes reticulantes incluyen p. ej. el tetrapropoxisilano. Los preferidos sistemas de aporte transdérmico que se usan según los métodos de la presente invención incluyen una capa de adhesivo para adherir la forma de dosificación a la piel del paciente por espacio de un deseado periodo de administración de p. ej. aproximadamente 2 a aproximadamente 8 días. Si la capa de adhesivo de la forma de dosificación no logra proporcionar la necesaria adherencia por espacio del deseado periodo de tiempo, es posible mantener el contacto entre la forma de dosificación y la piel por ejemplo a base de adherir la forma de dosificación y la piel del paciente con una cinta adhesiva, como p. ej. una cinta quirúrgica. La adherencia de la forma de dosificación a la piel del paciente puede lograrse mediante solamente la capa de adhesivo de la forma de dosificación o bien en conexión con un elemento adhesivo periférico tal como cinta quirúrgica, pero la forma de dosificación deberá preferiblemente quedar adherida a la piel del paciente por espacio del necesario periodo de administración.

El parche transdérmico puede incluir una capa que quede encarada a la piel, contenga el agente activo y tenga una cara encarada a la piel y una cara encarada a la parte superior y una opcional capa opuesta que quede encarada a la parte superior, contenga un opcional antagonista y/o agente inactivador y tenga una cara encarada a la piel y una cara opuesta encarada a la parte superior. Estas capas pueden opcionalmente estar contenidas sobre las caras opuestas de una única membrana que tenga una cara encarada a la piel y una cara opuesta encarada a la parte superior, o bien pueden estar separadas por más de una membrana de las de un conjunto de membranas apiladas unas sobre otras, quedando la cara de la capa exterior que como tal cara es la que queda encarada a la piel encarada a la cara de la capa interior que como tal cara es la que queda encarada a la parte superior. Una capa opcional, que podría ser impermeable o selectivamente permeable y tiene análogamente una cara encarada a la piel y una cara encarada a la parte superior, puede separar completamente o parcialmente a la capa que contiene el agente activo de la capa que contiene el agente inactivo. Una opcional y adicional capa de adhesivo y/o una capa antiadherente, que también tienen cada una sus respectivas caras encaradas a la piel y encaradas a la parte superior, puede cubrir la totalidad o parte de la capa que contiene el agente activo. Una opcional capa de cubrimiento que tenga una cara encarada a la piel y una cara encarada a la parte superior puede cubrir la totalidad o parte de la cara encarada a la parte superior o la cara encarada a la piel de la capa que contiene el agente inactivador.

La capa de adhesivo preferiblemente incluye el uso de cualquier adhesivo que sea de los que son conocidos en la técnica y farmacéuticamente compatible con la forma de dosificación y preferiblemente hipoalergénico, tal como polímeros adhesivos poliacrílicos, copolímeros de acrilato (como p. ej. poliacrilato) y polímeros adhesivos de poliisobutileno. En otras realizaciones preferidas de la invención, el adhesivo es un adhesivo piezosensible de contacto que es preferiblemente hipoalergénico. Las formas de dosificación transdérmica que pueden ser usadas según la presente invención pueden opcionalmente incluir un agente acrecentador de la permeación. Los agentes acrecentadores de la permeación son compuestos que promueven la penetración y/o absorción de la buprenorfina en la corriente sanguínea del paciente. Una lista no limitativa de agentes acrecentadores de la permeación incluye polietilenglicoles, agentes superficiactivos y agentes similares.

- Como alternativa, la permeación de la buprenorfina puede ser acrecentada mediante la oclusión de la forma de dosificación tras la aplicación al sitio deseado en el paciente con un vendaje oclusivo, p. ej. La permeación puede también ser acrecentada retirando del sitio de aplicación el pelo p. ej. a base de cortarlo o afeitarlo o mediante el uso de un agente depilatorio. Otro acrecentador de la permeación es el calor. Se piensa que el acrecentamiento mediante el calor puede ser inducido a base de, entre otras cosas, usar una forma de calor radiante, tal como una lámpara infrarroja, sobre el sitio de aplicación tras la aplicación de la forma de dosificación transdérmica. También se contempla que quedan dentro del alcance de la presente invención otros medios para acrecentar la permeación de la buprenorfina, tales como el uso de medios iontoforéticos.
- Una preferida forma de dosificación transdérmica que puede ser usada según la presente invención incluye una capa de soporte no permeable hecha por ejemplo de poliéster, una capa de adhesivo hecha por ejemplo de un poliacrilato, y una matriz que contiene la buprenorfina y otros adyuvantes farmacéuticos deseables tales como suavizadores, acrecentadores de la permeabilidad, agentes reguladores de la viscosidad y adyuvantes similares. El agente activo, que es la buprenorfina, puede estar incluido en el dispositivo en un reservorio medicamentoso, una matriz medicamentosa o una capa de fármaco/adhesivo. Esta área del parche y la cantidad de agente activo por unidad de superficie determinan la dosis límite, como puede determinar fácilmente un experto en la materia.
- Ciertos sistemas de administración transdérmica preferidos también incluyen un agente suavizador. Los adecuados agentes suavizadores incluyen alcoholes superiores tales como dodecanol, undecanol y octanol, ésteres de ácidos carboxílicos en los que el componente de alcohol puede también ser un alcohol polietoxilado, diésteres de ácidos dicarboxílicos, tales como di-n-butiladipato, y triglicéridos y particularmente triglicéridos de cadena mediana de los ácidos caprílico/cáprico o aceite de coco, que han resultado ser particularmente adecuados. Son adicionales ejemplos de suavizadores adecuados alcoholes multivalentes, por ejemplo, el ácido levulínico, ácidos caprílicos, el glicerol y el 1,2-propanodiol, que pueden también ser eterificados mediante polietilenglicoles.
- Puede también incluirse en los sistemas de administración transdérmica de la presente invención un disolvente de la buprenorfina. Preferiblemente, los disolventes disuelven la buprenorfina en grado suficiente, evitando con ello la total formación de sal. Una lista no limitativa de disolventes adecuados incluye a aquéllos que tienen al menos un grupo ácido. Son particularmente adecuados monoésteres de ácidos dicarboxílicos tales como glutarato de monometilo y adipato de monometilo. Otros compuestos farmacéuticamente aceptables que pueden ser incluidos en el reservorio o la matriz incluyen los siguientes: disolventes, como por ejemplo alcoholes tales como isopropanol; agentes acrecentadores de la permeación tales como los descritos anteriormente; y agentes reguladores de la viscosidad tales como derivados celulósicos, gomas naturales o sintéticas tales como la goma guar, y compuestos similares.
- En realizaciones preferidas, la forma de dosificación transdérmica incluye una capa protectora amovible. La capa protectora amovible es retirada antes de la aplicación y puede estar hecha del material que se use para la producción de la capa de soporte anteriormente descrita, siempre que se la haga amovible, por ejemplo mediante un tratamiento con silicona. Otras capas protectoras amovibles son por ejemplo de politetrafluoroetileno, papel tratado, alófana, cloruro de polivinilo y materiales similares. Por lo general, la capa protectora amovible está en contacto con la capa de adhesivo y permite mantener convenientemente la integridad de la capa de adhesivo hasta el momento en que se desee efectuar la aplicación.
- La composición de las formas de dosificación transdérmica que se usen según la invención y el tipo de dispositivo que se use no se consideran como algo decisivo para el método de la invención, siempre que el dispositivo aporte el agente activo, como p. ej. la buprenorfina, por espacio del deseado periodo de tiempo y a la deseada velocidad de flujo y/o a la deseada velocidad de aporte de la forma de dosificación transdérmica.
- Ciertas formas de dosificación transdérmica preferidas para ser usadas según la presente invención están descritas en la Pat. U.S. Nº 5.240.711 concedida a Hille *et al.* (cedida a la LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co.), que queda incorporada a la presente por referencia. Tales sistemas de administración transdérmica de buprenorfina pueden ser un material compuesto laminado que tenga una capa impermeable de soporte y contenga buprenorfina y opcionalmente un acrecentador de la permeación en combinación con un adhesivo piezosensible. Una forma de dosificación transdérmica preferida según la Patente U.S. Nº 5.240.711 incluye lo siguiente: (I) una capa de soporte de poliéster que es impermeable a la buprenorfina; (II) una capa de adhesivo de poliacrilato; (III) una capa de poliéster de separación; y (IV) una matriz que contiene buprenorfina, un disolvente para la buprenorfina, un suavizador y un adhesivo de poliacrilato. El disolvente para la buprenorfina puede estar o puede no estar presente en la formulación final. El dispositivo de administración transdérmica que ahí se describe incluye una capa de soporte que es impermeable a la sustancia activa, una capa reservorio de adhesivo piezosensible y opcionalmente una capa protectora amovible. Preferiblemente, la capa reservorio incluye de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 95% (en peso) de material polimérico, de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 40% (en peso) de suavizador, y de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 30% (en peso) de buprenorfina. Puede incluirse en un porcentaje de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 30% (en peso) un disolvente para la base de buprenorfina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- Las formas de dosificación de la presente invención pueden también incluir uno o varios agentes inactivadores. La expresión "agente inactivador" se refiere a un compuesto que inactiva o reticula al agente activo, a fin de hacer que disminuya el potencial de abuso de la forma de dosificación transdérmica. Aunque sin quedar limitados a los mismos, los ejemplos no limitativos de agentes inactivadores incluyen agentes polimerizantes, fotoiniciadores y for-

malina. Los ejemplos de agentes polimerizantes incluyen diisocianatos, peróxidos, diimidas, dioles, trioles, epóxidos, cianoacrilatos y monómeros activados por la radiación UV.

Generalmente, las preparaciones tópicas contienen de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 100% en peso y preferiblemente de poco más o menos un 3 a poco más o menos un 80% en peso de buprenorfina, sobre la base del 100% del peso total de la preparación tópica. Generalmente, las formas de dosificación transdérmica contienen de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 100% en peso y con preferencia de aproximadamente un 3 a aproximadamente un 50% en peso del compuesto, sobre la base del 100% del peso total de la dosificación.

El método de la presente invención preferiblemente administra la buprenorfina de una manera que logra un incremento gradual de la concentración de buprenorfina en plasma en el paciente. En una realización preferida, el perfil en plasma que se logra mediante el método de la presente invención puede describirse de la manera siguiente: (a) la concentración media de buprenorfina en plasma 24 horas después de la administración es de 10-100 pg/ml, y preferiblemente de 20-50 pg/ml; (b) la concentración media de buprenorfina en plasma 72 horas después de la administración es de 25-200 pg/ml, y preferiblemente de 40-100 pg/ml; (c) la concentración media de buprenorfina en plasma 144 horas después de la administración es de 100-250 pg/ml, y preferiblemente de 150-200 pg/ml; y (d) la concentración media de buprenorfina en plasma 168 horas después de la administración es de 400-1000 pg/ml, y preferiblemente de al menos 500 pg/ml o más, en dependencia de la necesidad del paciente.

La presente invención también aporta un método que es para tratar la depresión en un paciente humano y comprende los pasos de administrar buprenorfina por vía transdérmica al paciente a base de aplicar un sistema de aporte transdérmico a la piel del paciente, y mantener el sistema de aporte transdérmico en contacto con la piel del paciente por espacio de al menos 3 días, manteniendo el sistema de aporte transdérmico una velocidad de liberación relativa media de aproximadamente 3 μ g/h a aproximadamente 200 μ g/h, de forma tal que se alcanzan las siguientes concentraciones medias en plasma: (a) una concentración media en plasma de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 200 pg/ml a las aproximadamente 6 horas de haberse iniciado el intervalo de dosificación; (b) una concentración media en plasma de aproximadamente 3 a aproximadamente 400 pg/ml a las aproximadamente 12 horas de haberse iniciado el intervalo de dosificación; (c) una concentración media en plasma de aproximadamente 7 a aproximadamente 1000 pg/ml a las aproximadamente 24 horas de haberse iniciado el intervalo de dosificación; (d) una concentración media en plasma de aproximadamente 13 a aproximadamente 1200 pg/ml a las aproximadamente 36 horas de haberse iniciado el intervalo de dosificación; (e) una concentración media en plasma de aproximadamente 16 a aproximadamente 1500 pg/ml a las aproximadamente 48 horas de haberse iniciado el intervalo de dosificación; (f) una concentración media en plasma de aproximadamente 20 a aproximadamente 1500 pg/ml a las aproximadamente 60 horas de haberse iniciado el intervalo de dosificación; (g) una concentración media en plasma de aproximadamente 21 a aproximadamente 1600 pg/ml a las aproximadamente 72 horas de haberse iniciado el intervalo de dosificación; y (h) una concentración media en plasma de aproximadamente 19 a aproximadamente 1600 pg/ml a lo largo de al menos la siguientes 48 horas.

La invención también permite mantener el sistema de aporte transdérmico de buprenorfina en contacto con la piel del paciente de forma tal que se mantienen las siguientes concentraciones medias en plasma: (a) una concentración media en plasma de aproximadamente 23 a aproximadamente 1500 pg/ml a las aproximadamente 96 horas de haberse iniciado el intervalo de dosificación; (b) una concentración media en plasma de aproximadamente 23 a aproximadamente 1500 pg/ml a las aproximadamente 120 horas de haberse iniciado el intervalo de dosificación; (c) una concentración media en plasma de aproximadamente 22 a aproximadamente 1400 pg/ml a las aproximadamente 144 horas de haberse iniciado el intervalo de dosificación; y una concentración media en plasma de aproximadamente 19 a aproximadamente 1200 pg/ml a las aproximadamente 168 horas de haberse iniciado el intervalo de dosificación.

Las preparaciones tópicas típicamente contienen un agente de suspensión y opcionalmente un agente antiespumante. Tales preparaciones tópicas pueden ser líquidos de baño, soluciones alcohólicas, limpiadores tópicos, cremas limpiadoras, geles para la piel, lociones para la piel y champús en forma de crema o de gel (incluyendo, aunque sin carácter limitativo, las soluciones y suspensiones acuosas).

El compuesto de la presente invención también puede ser administrado en forma de sistemas de aporte liposómico, tales como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares que pueden estar incluidas en el artículo transdérmico o la composición transdérmica. Los liposomas pueden hacerse a base de una variedad de fosfolípidos tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

La forma de dosificación transdérmica puede hacerse por cualquier método conocido en la técnica y puede ser administrada como se sugiere. Tales formulaciones están descritas en las Patentes U.S. 4.806.341, 5.240.711 y 5.968.547.

60 Administración

Las formas de dosificación unitaria de la presente invención son administradas a un paciente que sufre de depresión, y opcionalmente también de dolor. En una realización, el paciente es de edad avanzada. Las formas de dosificación unitaria de la presente invención pueden ser administradas siguiendo el régimen de dosificación definido, que comprende varios períodos discretos de dosificación, a fin de obtener una actividad óptima, minimizando al mismo tiempo toda toxicidad potencial. Un período de dosificación es el período de tiempo durante el cual una de las formas de dosificación transdérmica en la serie es administrada al paciente, y el régimen de dosificación constará de un período de dosificación aislado para la administración de cada forma de dosificación transdérmica en la serie.

ES 2 305 457 T3

En una realización, el método comprende el paso de administrar al paciente una cantidad analgésicamente eficaz de buprenorfina en un régimen de dosificación que comprende el paso de administrar al paciente una serie de formas de dosificación transdérmica que comprende dosificaciones graduadas y ascendentes de buprenorfina. Preferiblemente, el régimen de dosificación comprende los pasos de: (a) administrar al paciente una primera forma de dosificación

- 5 transdérmica con contenido de buprenorfina por espacio de un primer periodo de dosificación; (b) administrar al paciente una segunda forma de dosificación transdérmica con contenido de buprenorfina por espacio de un segundo periodo de dosificación, donde la segunda forma de dosificación comprende la misma dosificación o una dosificación mayor de buprenorfina en comparación con la primera forma de dosificación; y (c) administrar al paciente una tercera forma de dosificación transdérmica con contenido de buprenorfina por espacio de un tercer periodo de dosificación,
- 10 donde la tercera forma de dosificación comprende una mayor dosificación de buprenorfina en comparación con la segunda forma de dosificación. Así por ejemplo, la primera forma de dosificación transdérmica de la serie puede llevarla el paciente por espacio de tres días consecutivos. Al haber sido ésta retirada, la segunda forma de dosificación puede entonces llevarla el paciente por espacio de otros tres días consecutivos, y a continuación de ello, el paciente puede llevar la tercera forma de dosificación por espacio de otros siete días. En una realización preferida, el periodo de tratamiento total del régimen de dosificación es de seis días hasta ser alcanzada la dosis deseada, es decir, el tercer
- 15 nivel de dosificación. Esta dosis puede ser entonces mantenida indefinidamente. Si se requiere un incremento de la dosificación, la dosificación puede ser entonces incrementada a un intervalo apropiado, o sea p. ej. cada tres días.

En una realización específica, la primera forma de dosificación comprende hasta 5 mg de buprenorfina y el primer periodo de dosificación es de al menos aproximadamente 2 días; la segunda forma de dosificación comprende hasta 10 mg de buprenorfina y el segundo periodo de dosificación es de al menos aproximadamente 3 días; y la tercera forma de dosificación comprende hasta 20 mg de buprenorfina y el tercer periodo de dosificación es de al menos aproximadamente 2 días. En otra realización específica, los períodos de dosificación primero y segundo son de aproximadamente 7 días cada uno.

25 En otra realización pueden ser administradas dosificaciones posteriores. Por ejemplo, si el nivel establecido como objetivo para el tratamiento de la depresión es alcanzado con el tercer periodo de dosificación, la tercera forma de dosificación puede ser administrada continuamente por espacio de un indefinido periodo de tiempo, cambiando los parches con una frecuencia que irá desde la de aproximadamente cada 2 días hasta la de cada 10 días, o bien semanalmente. De ser necesario a fin de aliviar adicionalmente la depresión y/o el dolor, pueden usarse incrementalmente posteriores formas de dosificación comenzando con una carga de 30 mg de buprenorfina y 40 mg de buprenorfina.

La dosificación de buprenorfina puede variar según una variedad de factores tales como la morbilidad subyacente, el estado, el peso, el sexo y la edad del individuo y el modo de administración. El régimen de dosificación es seleccionado según una variedad de factores que incluyen el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y el estado médico del paciente; la severidad del estado a tratar; la ruta de administración; la función renal y hepática del paciente y el compuesto específico del mismo que se emplee. Un médico experto en la materia puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco que se requiera para impedir, contrarrestar o detener el progreso de la depresión. La óptima precisión para alcanzar las concentraciones de buprenorfina que estén situadas dentro de la gama de valores que proporcione eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de la buprenorfina para los sitios objetivo. Esto supone tomar en consideración la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de la buprenorfina.

45 Los parches transdérmicos pueden ponerse, por ejemplo, en el brazo/hombro superior derecho, el brazo/hombro superior izquierdo, el tórax (subclavicular) anterior derecho, el tórax (subclavicular) anterior izquierdo, la línea axilar anterior inferior derecha, la línea axilar anterior inferior izquierda, el dorso superior derecho, el dorso superior izquierdo o la línea axilar media en el quinto espacio intercostal. En el mismo sitio pueden ser o pueden no ser administradas cada vez dosis repetidas.

50 La administración “secuencial” de un parche transdérmico incluye la situación en la que una primera forma de dosificación es retirada antes de ser administrado un segundo parche, así como los regímenes de administración escalonada. Así, en una realización el paciente solamente lleva un parche transdérmico a la vez. En otra realización es escalonada la administración de dos parches secuenciales, en cuyo caso el paciente puede llevar dos parches que contengan dosis iguales o distintas por espacio de un adecuado periodo de tiempo, de p. ej. hasta 1 día, antes de ser retirado el primer parche administrado.

55 En otra realización adicional se administran simultáneamente al paciente dos parches transdérmicos para alcanzar un determinado nivel de dosificación de buprenorfina, o sea p. ej. dos BTDS 5 para alcanzar un nivel de dosificación total de 10 mg de buprenorfina.

60 Las formas de dosificación que se usen en el método de la presente invención pueden ser administradas en solitario o en combinación con otros agentes activos. Para un tratamiento que se haga con una combinación de más de un agente activo y en el que los agentes activos estén en formulaciones de dosificación independientes, los agentes activos pueden ser administrados de manera concurrente, o bien pueden ser administrados en sendos puntos en el tiempo escalonados por separado. La cantidad de dosificación puede ser ajustada cuando se la combine con otros agentes activos como se ha descrito anteriormente. Por otro lado, las formas de dosificación unitaria de estos distintos agentes activos pueden ser optimizadas y combinadas independientemente para lograr un resultado sinérgico en el que la patología o afección se vea reducida más que si se usase en solitario cualquiera de los agentes activos.

Ejemplos

Se entiende que el (los) siguiente(s) Ejemplo(s) tiene(n) tan sólo carácter ejemplificativo y no limita(n) el alcance de la invención o las reivindicaciones acompañantes.

5

Ejemplo 1*Eficacia de los BTDS para Aliviar la Depresión en las Personas de Edad Avanzada*

Este Ejemplo describe una evaluación piloto doble ciega aleatorizada de la eficacia de los BTDS frente al placebo (estando presente en ambos grupos una terapia con opioides de acción corta) en los resultados de salud asociados al manejo analgésico de las personas de edad avanzada. El objetivo del estudio es el de explorar los resultados de salud diferenciales experimentados en el caso de internos con dolor crónico que reciben asistencia analgésica habitual o asistencia habitual más BTDS, incluyendo el aspecto de si la buprenorfina transdérmica alivia la depresión. El estudio es una prueba doble ciega aleatorizada de brazos paralelos y controlada por placebo en la que se usan 50 pacientes en cada grupo.

Grupo de Pacientes. Se reclutan internos de edad avanzada en ambiente de clínica/vida asistida con dolor crónico no maligno de origen musculoesquelético. El paciente tiene una receta permanente de 2-6 tabletas/cápsulas por día de Darvocet, Darvon, Tylenol #3, Tylox, Percocet, Percodan, Lortab, Ultram, Vicodin, Loracet o Zydome, y ha tomado entre 5 y 42 tabletas/cápsulas en los 7 días anteriores al reclutamiento, pero no más que el equivalente de 90 mg de morfina oral en cualquier día individual. El sujeto manifiesta que se da en él permanentemente un “nivel medio de dolor en las últimas 24 horas” > 4 (en una escala de 0-10) en 3 de cada 7 días. El paciente tiene una puntuación ≥ 60 en el Minieexamen Modificado del Estado Mental (3MS) y agudeza mental suficiente para participar en el estudio y es capaz de responder a las preguntas del estudio. El interno desea alcanzar una mejoría en cuanto al dolor.

Procedimientos de Dosificación. La medicación de ensayo es sistema de aporte transdérmico de buprenorfina que contiene 5, 10 o 20 mg de buprenorfina (BTDS 5, 10 o 20; Purdue Pharma L.P.) o bien referencia/placebo (BTDS 5, 10 o 20 sin buprenorfina). Cada paciente es aleatorizado para BTDS o placebo.

Debido al hecho de que éstos son internos de edad avanzada en condiciones de vida supervisada, el personal a cargo de la realización del estudio puede necesitar uno o varios contactos para establecer una adecuada determinación de la línea base. Durante el periodo de selección, para ser enrolados en el estudio los internos tienen que haber tomado entre 5 y 42 unidades de opioides de acción corta en la semana anterior (pero no más del equivalente de 90 mg de morfina oral en cualquier día individual) y tienen que haber manifestado que en las últimas 24 horas su nivel medio de dolor era > 4 (0-10) en 3 de cada 7 días. El Día 0 será el día de aleatorización a pesar del número de contactos que se requiera para completar las evaluaciones de línea base.

Cada interno comenzará el estudio (Día 0). El día 0, tras haber sido completadas todas las evaluaciones de línea base, los internos recibirán ya sea 5 mg de BTDS o un placebo acorde, y se continúa la terapia con opioides de acción corta de la asistencia habitual prealeatorización. El TDS (TDS = sistema transdérmico) será aplicado cada 7 días a lo largo de todo el estudio a no ser que esté justificado pasar a una dosis distinta. Deberá establecerse con precaución la dosificación para los pacientes que estén actualmente tomando otros depresores del sistema nervioso central, incluyendo benzodiacepinas, sedantes, hipnóticos, anestésicos generales, otros analgésicos opioides, fenotiacinas, antieméticos de acción central y alcohol. Los internos que inicien el tratamiento con BTDS deberán ser supervisados con respecto a la depresión respiratoria, la hipotensión y la sobresedación.

La terapia del estudio será graduada a lo largo de 18 días hasta un aceptable control del dolor. Se requiere un mínimo de 72 horas (3 días) con cada dosis antes de que pueda considerarse una graduación hacia arriba. Comenzando el Día 3, si el dolor medio del interno en las últimas 24 horas es > 4 (0-10) y si se considera que son tolerables los efectos secundarios experimentados, la dosificación del interno será graduada para pasar a ser de 10 mg de BTDS o placebo acorde. Continúa a lo largo de todo estudio el acceso a la terapia con opioides de acción corta de la asistencia habitual.

Comenzando a los tres días de la graduación partiendo de la dosis de 5 mg, se pedirá a los internos que reciben la dosis de 10 mg (o el placebo acorde) que evalúen su nivel medio de dolor en las últimas 24 horas (0-10). Si la evaluación es > 4 y si son tolerables los efectos secundarios experimentados, se graduará la dosificación del interno para que pase a ser de 20 mg de BTDS o de placebo acorde. El investigador puede elegir una graduación hacia arriba más lenta, pero toda la graduación hacia arriba deberá haber quedado concluida para el Día 18. Se prevé que la dosificación que reciban los internos será graduada para alcanzar un nivel medio de dolor ≤ 4 (manejo eficaz del dolor) dentro de la limitación de los efectos secundarios experimentados. El interno deberá llevar el nuevo TDS hasta la siguiente aplicación de TDS programada, siendo entonces cuando deberá continuarse el programa de aplicación habitual. La dosificación que reciban los internos puede ser graduada hacia abajo para bajar un nivel cada semana si ello fuese necesario para manejar los efectos laterales de los opioides conocidos. Los internos pueden estar recibiendo 5, 10 o 20 mg de BTDS o placebo acorde al final del periodo de graduación.

ES 2 305 457 T3

Al final del periodo de graduación o en cualquier punto en el tiempo en el que el investigador considere que el interno está experimentando un eficaz manejo del dolor, el interno continuará recibiendo la dosis de BTDS y el sistema será sustituido cada 7 días por un miembro del personal a cargo del estudio. Debe rotarse la colocación del TDS. Todos los internos siguen teniendo a su disposición su opioide de acción corta de la asistencia habitual para usarlo a petición, de lo cual se dará traslado en el expediente médico y en el registro de medicación.

5 *Aplicación del BTDS.* Se sigue el siguiente procedimiento de aplicación. Los sitios seleccionados en el cuerpo deberán estar relativamente exentos de pelo y limpios. Si el sitio designado es demasiado peludo, el pelo debe ser cortado, y NO afeitado; y si se requiere una limpieza, límpiese el sitio con agua clara solamente. No deben usarse 10 alcohol, aceites, lociones ni jabones. Dejar que la piel se seque por completo. Sacar el TDS de la bolsita de folio. Abrir la bolsita desgarrándola por el pequeño corte, cuidando de no desgarrar el TDS del interior. Mientras se sostiene 15 la parte más pequeña del soporte protector, retirar la parte mayor del soporte y aplicar el TDS a la piel, comenzando por el borde al descubierto. Retirar entonces la parte más pequeña del soporte protector y concluir la colocación. Aplicar el TDS a uno de los sitios siguientes: el brazo/hombro superior derecho, el brazo/hombro superior izquierdo, 20 el tórax (subclavicular) anterior derecho, el tórax (subclavicular) anterior izquierdo, la línea axilar anterior inferior derecha, la línea axilar anterior inferior izquierda, el dorso superior derecho y el dorso superior izquierdo. Cada TDS posterior deberá ser aplicado a uno de los sitios anteriormente enumerados que no haya sido usado para cualquiera de las anteriores aplicaciones de TDS. Una vez colocado, presionar el TDS hacia abajo con la palma de la mano por espacio de aproximadamente 45 segundos. Esto asegura la adherencia en torno a los bordes. No frotar el TDS. Puede llevarse solamente un TDS en cualquier punto en el tiempo.

25 *Evaluación de la Depresión.* Se administra en la línea base y en la Semana 6 (entre los Días 40 y 42, en el mismo día de los Ensayos de la Función Cognitiva, véase lo expuesto más adelante) el Formulario Corto de la Escala de Depresión Geriátrica, que es una escala de depresión geriátrica de 15 preguntas (Sheikh *et al.*, Clin Gerontol 1986; 5:165-73). Las preguntas que se incluyen son las siguientes:

	¿Está Vd. básicamente satisfecho(a) con su vida?	Sí	NO
30	¿Ha abandonado Vd. muchos de sus intereses y actividades?	Sí	No
	¿Siente Vd. que su vida está vacía?	Sí	No
35	¿Se aburre Vd. a menudo?	Sí	No
	¿Está Vd. de buen humor la mayor parte del tiempo?	Sí	NO
40	¿Teme Vd. que vaya a sucederle algo malo?	Sí	No
	¿Se siente Vd. feliz la mayor parte del tiempo?	Sí	NO
	¿Se siente Vd. a menudo desvalido(a)?	Sí	No
45	¿Prefiere Vd. quedarse en casa en lugar de salir y hacer cosas nuevas?	Sí	No
	¿Siente Vd. que tiene Vd. más problemas de memoria que la mayoría?	Sí	No
50	¿Piensa Vd. que es maravilloso estar vivo(a)?	Sí	NO
	¿Se siente Vd. bastante inútil tal como está ahora?	Sí	No
55	¿Se siente Vd. lleno(a) de energía?	Sí	NO
	¿Siente Vd. que su situación es desesperada?	Sí	No
60	¿Piensa Vd. que la mayoría de las personas están en mejor situación que Vd.?	Sí	No

65 Se da 1 punto por cada respuesta en mayúsculas. Se administra también en la línea base un ensayo de Una Sola Pregunta (SQ), que es un instrumento de una pregunta para valorar el estado de depresión (Williams *et al.*, Am J Med 1999; 106:36-43) (“¿Se ha sentido Vd. triste o deprimido(a) durante gran parte del tiempo en el último año?”).

Evaluación de la Hipotensión Ortostática. La hipotensión ortostática está definida como una caída de la presión sanguínea (BP) sistólica de 20 mm Hg o más o una caída de la BP diastólica de 10 mm Hg o más al minuto o a los

tres minutos de haberse puesto en pie desde una posición supina (Luukinen *et al.*, Arch Int Med 1999; 159:273-280; Kinney *et al.*, AACN's clinical reference guide, Mosby, 4th ed., 1998, p. 285-7; Potter Mosby, 4th ed., 1997, p. 633; Kenny *et al.*, Clin Geriatrics 2000; 8:1-4).

5 *Evaluaciones Periódicas.* En tres de cada siete días se pedirá a los internos que evalúen lo siguiente: Intensidad Media del Dolor en las últimas 24 Horas (0 = ausencia de dolor, 10 = Dolor tan fuerte como pueda imaginarse); Calidad del sueño la última noche (1 = excelente, 2 = buena, 3 = pasable, 4 = mala, 5 = muy mala); Número de despertares nocturnos debidos al dolor la última noche; Aceptabilidad de la terapia analgésica (1 = excelente, 2 = buena, 3 = pasable, 4 = mala, 5 = muy mala); Estado Intestinal: El coordinador documentará si el interno tuvo una evacuación intestinal en las últimas 24 horas.

10 *Evaluaciones del Manejo del Dolor.* En la evaluación del dolor es importante pasar tiempo con los internos en varias ocasiones de ser necesario y entender que los internos pueden expresar el concepto de "dolor" como "molestia" o "dolor sordo" o en otros términos "Parmelee", en: Lawton MP, Teresi J (Eds.), Annual Review of Gerontology and 15 Geriatrics, Nueva York: Springer; 1994, pp. 281-301). Se usarán varios tipos de preguntas para evaluar el dolor y la carga de dolor de forma tal que el patrocinador pueda identificar aquellas preguntas que son más sensibles al efecto del tratamiento analgésico y más comprensibles y significativas para los internos para futuros estudios. Identificación de todo el sitio/todos los sitios de dolor y, en caso de haber más de un sitio, del sitio con el máximo dolor usando el Mapa 20 Modificado del Dolor de McGill (Lichtenstein *et al.*, J Gerontol 1998; 53:M361-71). Las preguntas acerca del dolor medio y del dolor máximo y del alivio del dolor se toman del Breve Inventario Modificado del Dolor (En: Vibbert S. Migdai KJ, Strickland D, Youngs MT, (Eds.), The 1995 medical outcomes and guidelines sourcebook, Nueva York, NY, Faulkner & Gray, Inc., 1994, pp. 269-270). Las preguntas acerca de la interferencia del dolor en las actividades 25 son de la publicación Medical Outcomes Study Pain Evaluation (Stewart A, Ware J, (Eds.), Measuring functioning and well-being the medical outcomes study approach, Durham and London: Duke University Press; 1992).

25 *Ensayos de la Función Cognitiva.* La función cognitiva será evaluada en la línea base (Día 0), en el Día 28 y al final del estudio (entre los Días 40 y 42) para determinar si hay cambios del estado cognitivo asociados a la terapia opioide y a los niveles de dolor. Hay publicaciones que informan sobre el deterioro cognitivo que va asociado al dolor crónico particularmente en los sectores de la atención, la velocidad de procesamiento y la velocidad psicomotora (Bellamy *et* 30 *al.*, J Rheumatol 1988; 15:1833-40). Por consiguiente, se incluyen ensayos que valoran la atención, la concentración y la velocidad de procesamiento.

35 Se incluyen las Listas de Dígitos Aleatorizados para la Prueba de la Capacidad de Retención (Apéndice P) para medir la capacidad del interno para centrar la atención (Dígitos Hacia Adelante) y la memoria de trabajo del interno (Dígitos Hacia Atrás). Estas pruebas son sensibles a los cambios de atención y concentración. También se incluyen pruebas para medir la atención y la secuenciación (Prueba de Rastreo Parte A, o "TMT"). Ésta es una prueba ampliamente reconocida que es sensible a los cambios en las mediciones de la función cognitiva. Tanto para las listas de dígitos para la prueba de la capacidad de retención como para la TMT están disponibles formas alternativas que serán 40 usadas para minimizar los efectos de la puesta en práctica.

45 *Estadística.* La programación y los análisis estadísticos se llevarán a cabo usando el soporte lógico informático SAS (SAS Institute, Cary, NC). A no ser que se especifique otra cosa, todas las pruebas estadísticas serán llevadas a cabo como pruebas bilaterales con un nivel de significancia de $\alpha = 0,05$ para los efectos principales y $\alpha = 0,10$ para las interacciones.

Referencias citadas en la descripción

50 *Esta lista de referencias que cita el solicitante se aporta solamente en calidad de información para el lector y no forma parte del documento de patente europea. A pesar de que se ha procedido con gran esmero al compilar las referencias, no puede excluirse la posibilidad de que se hayan producido errores u omisiones, y la OEP se exime de toda responsabilidad a este respecto.*

Documentos de patente citados en la descripción

- 55
- US 5900420 A [0007]
 - US 4806341 A [0028] [0063]
 - US 5817665 A [0007]
 - US 5026556 A [0028]
 - US 6165499 A [0007]
 - US 5613958 A [0028]
 - US 5240711 A [0028] [0055] [0055] [0063]
 - US 5968547 A [0028] [0063]
 - US 5225199 A [0028]
 - WO 02070524 A [0030]
 - US 5069909 A [0028]

Literatura no de patentes que se cita en la descripción

- **WEBER** *et al. Int Clin Psychopharmacology*, 1988, vol. 3, 255-266 [0005]
- 5 • Typical and Atypical Antidepressants: *Clinical Practice*. Raven Press, 1982, 77[0005]
- **EXTEIN** *et al. Am J Psychiatry*, 1980, vol. 137, 845-846 [0005]
- 10 • **GOLD** *et al. Am J Psychiatry*, 1979, vol. 136, 982-983 [0005]
- **SHAPIRA** *et al. J Clin Psychiatry*, 2001, vol. 62, 205-206 [0005]
- 15 • **LEHMANN** *et al. Curr Therapeutic Res*, 1971, vol. 13, 42-49 [0005]
- **VARGA** *et al. Ann NY Acad Sci*, 1982, vol. 398, 103-105 [0006]
- 20 • **EXTEIN** *et al. Psychopharmacology Bull*, 1981, vol. 1, 29-33 [0006]
- **FEINBERG** *et al. Research Monograph Series 43, National Institute on Drug Abuse*, 1982 [0006]
- 25 • *Proceedings of the 44th Annual Scientific Meeting*, 1982, 245-250 [0006]
- **ABSE** *et al. Ann NY Acad Sci*, 1982, vol. 398, 79-83 [0006]
- **GOLDSTEIN**. *Biol Psychiatry*, 1984, vol. 19, 1272-3 [0006]
- 30 • **PAETZOLD** *et al. Nervenheilkunde*, 2000, vol. 19, 143-150 [0007]
- *Callaway Soc Biol Psychiatry*, 1996, vol. 39, 989-990 [0007]
- 35 • **EMRICH** *et al. Neuropharmacology*, 1983, vol. 22, 385-388 [0007]
- **BODKIN** *et al. J Clin Psychopharmacology*, 1995, vol. 15, 49-57 [0007]
- **EMRICH** *et al. Ann NY Acad Sci*, 1982, vol. 398, 108-112 [0007]
- 40 • **INAGAKI** *et al. Anesth Analg*, 1996, vol. 83, 530-536 [0028]
- **BREMA** *et al. Int J Clin Pharmacol Res*, 1996, vol. 16, 109-116 [0028]
- **CAPOGNA** *et al. Anaesthesia*, 1988, vol. 43, 128-130 [0028]
- 45 • **ADRIANENSEN** *et al. Acta Anaesthesiol Belg*, 1985, vol. 36, 33-40 [0028]
- **TAUZIN-FIN** *et al. Eur J Anaesthesiol*, 1998, vol. 15, 147-152 [0028]
- **NASAR** *et al. Curr Med Res Opin*, 1986, vol. 10, 251-255 [0028]
- 50 • Design of Prodrugs. Elsevier, 1985 [0036]
- **SHEIKH** *et al. Clin Gerontol*, 1986, vol. 5, 165-73 [0083]
- **WILLIAMS** *et al. Am J Med*, 1999, vol. 106, 36-43 [0084]
- 55 • **LUUKINEN** *et al. Arch Int Med*, 1999, vol. 159, 273-280 [0085]
- **KINNEY** *et al. AACN's clinical reference guide*. 1998, 285-7 [0085]
- **Potter**, 1997, 633 [0085]
- 60 • **KENNY** *et al. Clin Geriatrics*. 2000, vol. 8, 1-4 [0085]
- **PARMELEE**. Annual Review of Gerontology and Geriatrics. *Springer*, 1994, 281-301 [0087]
- **LICHENSTEIN** *et al. J Gerontol*, 1998, vol. 53, M361-71 [0087]
- 65 • The 1995 medical outcomes and guide-lines sourcebook. Faulkner & Gray, Inc, 1994, 269-270 [0087]
- **BELLAMY** *et al. J Rheumatol*, 1988, vol. 15, 1833-40 [0088].

REIVINDICACIONES

1. Uso de buprenorfina para la fabricación de un medicamento en forma de una forma de dosificación transdérmica para el tratamiento de la depresión, aliviando con ello uno o varios síntomas de depresión en el paciente, donde la buprenorfina es el único agente activo para el tratamiento de la depresión.
2. El uso de la reivindicación 1, donde la forma de dosificación transdérmica es seleccionada de entre los miembros del grupo que consta de un artículo de dosificación transdérmica y una composición de dosificación transdérmica.
3. El uso de la reivindicación 2, donde el artículo de dosificación transdérmica es un sistema transdérmico controlado por difusión.
4. El uso de la reivindicación 2, donde la composición de dosificación transdérmica es seleccionada de entre los miembros del grupo que consta de un gel tópico, una loción, un ungüento, un sistema transmucosal, un dispositivo transmucosal y un sistema de aporte iontoporético.
5. El uso de la reivindicación 1, donde la forma de dosificación transdérmica comprende de 5 a 40 mg de buprenorfina.
6. El uso de la reivindicación 5, donde el grado de error para la cantidad de buprenorfina medida está dentro de una tolerancia de un 20%, preferiblemente dentro de una tolerancia de un 10%, y más preferiblemente dentro de una tolerancia de un 5% de un valor determinado o una gama de valores determinada.
7. El uso de la reivindicación 1, en el que los síntomas son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de persistente estado de ánimo triste, pérdida de interés o de la capacidad de obtener placer en actividades con las que antes se disfrutaba, importantes cambios de apetito o peso corporal, dificultad para conciliar el sueño, exceso de sueño, enlentecimiento físico, agitación, pérdida de energía, sentimientos de inutilidad, culpabilidad inapropiada, dificultad para pensar, dificultad para concentrarse y recurrentes pensamientos de muerte o suicidio.
8. El uso de la reivindicación 1, donde la depresión está clasificada como depresión refractaria.
9. El uso de la reivindicación 1, donde el paciente es un paciente de edad avanzada.
10. El uso de la reivindicación 1, que comprende el paso de repetir al menos una vez el paso de administrar la forma de dosificación transdérmica.
11. El uso de la reivindicación 10, que comprende el paso de repetir al menos 6 veces el paso de administrar la forma de dosificación transdérmica.
12. El uso de la reivindicación 11, en el que el paso de repetición es llevado a cabo cada 3-7 días.
13. Uso de buprenorfina para la fabricación de un medicamento que es administrado secuencialmente en forma de un primer, un segundo y un tercer artículo de dosificación transdérmica, donde el tercer artículo de dosificación comprende una dosificación más alta de buprenorfina en comparación con el primer y el segundo artículo de dosificación, para el tratamiento de la depresión, aliviando con ello uno o varios síntomas de depresión en el paciente, donde la buprenorfina es el único agente activo para el tratamiento de la depresión.
14. El uso de la reivindicación 13, donde el primer artículo de dosificación comprende no más de 5 mg de buprenorfina, el segundo artículo de dosificación comprende no más de 10 mg de buprenorfina y es administrado por espacio de un periodo de dosificación de tres días, y el tercer artículo de dosificación comprende al menos 20 mg de buprenorfina y es administrado por espacio de un periodo de dosificación de al menos 2 días.
15. El uso de la reivindicación 13, donde el primer artículo de dosificación comprende no más de 10 mg de buprenorfina, el segundo artículo de dosificación comprende no más de 20 mg de buprenorfina y es administrado por espacio de tres días, y el tercer artículo de dosificación comprende al menos 30 mg de buprenorfina y es administrado por espacio de al menos 2 días.
16. El uso de la reivindicación 13, donde el primer artículo de dosificación comprende no más de 20 mg de buprenorfina, el segundo artículo de dosificación comprende no más de 30 mg de buprenorfina y es administrado por espacio de tres días, y el tercer artículo de dosificación comprende 40 mg de buprenorfina y es administrado por espacio de al menos 2 días.
17. El uso de la reivindicación 13, donde el segundo artículo de dosificación es administrado entre 3 y 7 días después del primer artículo de dosificación.
18. El uso de la reivindicación 17, donde el tercer artículo de dosificación es administrado entre 3 y 7 días después del segundo artículo de dosificación.

ES 2 305 457 T3

19. El uso de la reivindicación 18, que comprende adicionalmente el paso de repetir al menos una vez la administración del tercer artículo de dosificación.

5 20. El uso de la reivindicación 19, que comprende el paso de repetir al menos 4 veces la administración del tercer artículo de dosificación.

21. El uso de la reivindicación 13, donde el paciente es un paciente de edad avanzada.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65