

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 808 150**

51 Int. Cl.:

A61P 25/36 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2015 PCT/IB2015/002269**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2016 WO16071767**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2015 E 15828368 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 3215223**

54 Título: **Regímenes de dosificación de buprenorfina**

30 Prioridad:

07.11.2014 US 201462076854 P

06.01.2015 US 201562100391 P

05.02.2015 US 201562112546 P

31.07.2015 US 201562199778 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.02.2021

73 Titular/es:

INDIVIOR UK LIMITED (100.0%)

The Chapleo Building, Henry Boot Way, Priory

Park

Hull HU4 7DY, GB

72 Inventor/es:

NASSER, AZMI;

LAFFONT, CELINE MARIELLE y

HEIDBREder, CHRISTIAN ARTHUR

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

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

ES 2 808 150 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

Regímenes de dosificación de buprenorfina

5 Referencias cruzadas con solicitudes relacionadas

Esta solicitud reclama prioridad a la solicitud de los Estados Unidos Núm. 62/076,854 presentada el 7 de noviembre de 2014, la solicitud de los Estados Unidos Núm. 62/100,391 presentada el 6 de enero de 2015; la solicitud de los Estados Unidos Núm. 62/112,546 presentada el 5 de febrero de 2015, y la solicitud de los Estados Unidos Núm. 62/199,778 presentada el 31 de julio de 2015.

Antecedentes

15 La descripción está dirigida a regímenes de dosificación para formulaciones de liberación sostenida de buprenorfina que proporcionan niveles terapéuticos sostenidos de buprenorfina y ocupación del receptor opioide μ para el tratamiento de trastornos por uso de opioides.

20 La adicción a los opioides es un síndrome neuroconductual caracterizado por la búsqueda y el uso repetidos y compulsivos de un opioide a pesar de las consecuencias sociales, psicológicas y/o físicas adversas. La adicción a los opioides es un problema con altos costos para las personas, las familias y la sociedad. El uso de opioides recetados ha aumentado enormemente en la última década en los Estados Unidos (de 174 millones en 2000 a 257 millones en 2009) debido a la amplia disponibilidad y variedad de productos opioides recetados, y los cambios en los paradigmas de tratamiento. El abuso de opioides, la adicción, la sobredosis y otras consecuencias sociales y para la salud del uso indebido de opioides está teniendo un costo cada vez mayor en las personas e instituciones de los Estados Unidos. Se estima que entre 2,2 y 2,4 millones de personas inician el uso no médico de opioides en los Estados Unidos cada año y el uso no médico de opioides ahora supera el uso de muchas drogas ilícitas convencionales, que incluyen la cocaína y la heroína. Las muertes por sobredosis de medicamentos recetados han excedido a las de las drogas ilícitas desde 2002 y han superado los accidentes de tráfico como causa de muerte accidental. En 2011, más de 1 252 500 de 2,5 millones de visitas al departamento de emergencias (ED) asociadas con el abuso o adicción a las drogas involucraron drogas ilícitas, que incluyen 258 482 visitas al ED relacionadas con heroína y alrededor de 420 040 visitas al ED relacionadas con analgésicos narcóticos.

35 Los receptores opioides se encuentran tanto en el sistema nervioso central (SNC) como en la periferia. En el SNC, se encuentran en altas concentraciones en el sistema límbico y la médula espinal. Los ligandos naturales para los receptores opioides son un grupo de neuropéptidos conocidos como endorfinas. Los analgésicos opioides imitan la acción de estos ligandos naturales, pero tienen una acción más prolongada ya que no están sujetos a un metabolismo local rápido. Se han identificado tres subclases principales de receptores de opioides: μ -, κ - y δ -. La buprenorfina es un agonista opioide parcial en el receptor opioide μ , con propiedades antagonistas en el receptor κ . Por el contrario a un agonista completo, la buprenorfina en el receptor μ tiene un efecto eufórico menos máximo y un límite en sus efectos depresores respiratorios. Al unirse a los receptores opioides μ en el cerebro, la buprenorfina reduce el deseo de opioides y los síntomas de abstinencia de opiáceos, que minimiza la necesidad de los pacientes dependientes de opioides de usar drogas ilícitas. Para el tratamiento de mantenimiento de la dependencia de opiáceos, puede administrarse SUBUTEX® (buprenorfina; Indivior PLC), tabletas de SUBOXONE® (buprenorfina/naloxona; Indivior PLC) o película de SUBOXONE® (buprenorfina/naloxona; Indivior PLC) como dosis única diaria de 4 a 24 mg por día, con una dosis recomendada de 16 mg de buprenorfina por día.

50 Un problema importante en el tratamiento farmacológico de la dependencia de opioides es la alta tasa de no adherencia. Actualmente, no existe un producto aprobado de buprenorfina de liberación sostenida administrado por vía parenteral indicado para el tratamiento de la dependencia de opioides. Tal producto podría ofrecer ventajas sobre la farmacoterapia con buprenorfina existente al mejorar el cumplimiento del paciente y reducir la distracción, el abuso y la exposición no intencional, particularmente en relación con los niños.

55 Con este fin, la presente descripción se dirige a regímenes de dosificación para formulaciones de liberación sostenida de buprenorfina que proporcionan, entre otros beneficios, dosis óptimas de buprenorfina, concentraciones terapéuticas de buprenorfina y ocupación terapéutica del receptor opioide μ para el tratamiento de la dependencia de opioides.

Resumen

60 La descripción proporciona regímenes de dosificación para tratar la dependencia de opioides en un humano que lo necesita, que incluye las etapas de: (a) administrar una primera composición que incluye una dosis de buprenorfina al humano una vez al mes mediante inyección durante un mes, dos meses o tres meses; y después (b) administrar una segunda composición que incluye una dosis de buprenorfina al humano una vez al mes mediante inyección comenzando con el segundo mes, tercer mes o cuarto mes de administración, respectivamente, y para cada mes posterior; para tratar la dependencia de los opioides o el dolor; en donde la cantidad de buprenorfina en la primera composición es mayor que la cantidad de buprenorfina en la segunda composición. En las modalidades, el régimen de dosificación es para tratar la dependencia de opioides.

Se desarrolló un enfoque integral basado en modelos para describir la farmacocinética de la población de formulaciones de liberación sostenida de buprenorfina en sujetos dependientes de opioides y para definir las relaciones entre las concentraciones en plasma de buprenorfina con la ocupación del receptor opioide μ (μ ORO) y la eficacia clínica. Los resultados de estos análisis proporcionan una nueva visión del perfil farmacocinético y farmacocinético/ μ ORO de acción prolongada de las formulaciones de liberación sostenida de buprenorfina. Estos hallazgos indicaron que las formulaciones de liberación sostenida de buprenorfina pueden convertirse en un tratamiento efectivo de la dependencia de los opioides al abordar el cumplimiento, reducir la distracción, el abuso y la exposición no intencional asociada con los tratamientos convencionales. La descripción combinó empíricamente el neuroreflejo molecular clínico, la concentración en plasma y los datos farmacodinámicos para predecir regímenes de dosificación efectivos para formulaciones de liberación sostenida de buprenorfina.

La descripción proporciona un enfoque metodológico para explotar toda la información disponible, mediante el uso de un enfoque de modelado integral para integrar y aprender de los datos generados en diferentes estudios las características farmacocinéticas y PK/PD de las formulaciones de liberación sostenida de buprenorfina. Este aprendizaje se ha aplicado subsecuentemente para abordar preguntas relevantes para el desarrollo clínico de formulaciones de liberación sostenida de buprenorfina.

Esta estrategia se implementó al definir inicialmente un modelo farmacocinético poblacional de buprenorfina y norbuprenorfina mediante el uso de datos obtenidos en 36 sujetos dependientes de opioides que recibieron la Formulación D (como se describe en la presente descripción) con 50 mg, 100 mg o 200 mg de base de buprenorfina. Se desarrolló un modelo de farmacocinética poblacional/ μ ORO mediante el uso de datos (farmacocinética de buprenorfina y μ OPPO recolectados en 15 sujetos dependientes de heroína (5 que recibieron dosis diarias de tabletas de buprenorfina de 32 mg, 16 mg, 2 mg o placebo y 10 que recibieron una dosis diaria de tabletas de buprenorfina de 16 mg). Los resultados del análisis farmacocinético poblacional de buprenorfina se combinaron con los resultados del análisis farmacocinético/ μ ORO de la población para estimar el μ ORO esperado después de inyecciones subcutáneas repetidas de diferentes dosis de la Formulación D administradas una vez al mes. Como se esperaba, el bloqueo de los efectos agonistas de hidromorfona, los síntomas de abstinencia y las concentraciones en plasma de buprenorfina se correlacionaron con μ ORO.

La norbuprenorfina es un metabolito principal de la buprenorfina y un potente agonista de los receptores opioides μ , δ y κ . Sin embargo, aunque la norbuprenorfina es capaz de unirse a los receptores opioides μ , no se distribuye apreciablemente al SNC y no afectaría los puntos finales farmacodinámicos. Las razones por las que se incluyó la norbuprenorfina en el modelo es que se une a los receptores periféricos de opioides μ , con una posible participación en la seguridad, y es importante para el plan general de desarrollo clínico. En cualquier caso, considerando que las concentraciones de norbuprenorfina estaban disponibles, era una estrategia razonable evaluar estos datos en un modelo integral para una mejor caracterización y comprensión de la farmacocinética de la buprenorfina.

El análisis del perfil farmacocinético de la Formulación D reveló un perfil de absorción complejo, que presenta picos dobles y una vida media terminal prolongada en el plasma. Estas características distintivas de la farmacocinética de la Formulación D requirieron el desarrollo de un modelo farmacocinético complejo que considere estos procesos de absorción dual: un primer proceso de absorción que se asoció con un suministro rápido inicial desde el sitio de inyección subcutánea, y un segundo proceso de absorción que se asoció con una liberación lenta de la formulación de liberación sostenida en la circulación sistémica. El tiempo de tránsito medio asociado con la liberación lenta de las formulaciones de liberación sostenida podría estimarse en 10 semanas, lo cual es la razón probable de la forma curvilínea del perfil de concentración de plasma-tiempo.

La exposición de la buprenorfina en el plasma aumentó proporcionalmente con la dosis. El modelo establecido fue estable y describió bien los datos. El análisis de covariables no pudo detectar ningún impacto relevante de las características demográficas de los sujetos incluidos en el ensayo, probablemente debido al tamaño limitado de la muestra.

Se cree que la eficacia clínica de la terapia asistida con medicamentos opioides para el tratamiento de la dependencia de los opioides es el resultado de la capacidad de un medicamento para aliviar los síntomas de abstinencia y unir los receptores opioides μ , lo que da como resultado en el bloqueo de los efectos agonistas subjetivos. Greenwald y otros, *Biol Psychiatry*, 61:101-110 (2007) sugiere que el umbral para suprimir la abstinencia y el bloqueo de los efectos de los síntomas agonistas es entre 50-60 % de buprenorfina μ ORO, mientras que se observó un beneficio adicional y eficacia clínica al 70 % de μ ORO. Como resultado de estos hallazgos, el criterio de selección de dosis se basó en la selección de una dosis apropiada para alcanzar y mantener un μ ORO mayor del 70 % después de múltiples dosis.

El modelo farmacocinético poblacional/ μ ORO caracterizó completamente la relación entre los niveles de buprenorfina en plasma y μ ORO. La relación entre la concentración de buprenorfina en plasma y μ ORO se describió mejor mediante un modelo de $E_{\text{máx}}$ con EC_{50} de 0,67 ng/ml y $E_{\text{máx}}$ del 91 %. El modelo de $E_{\text{máx}}$ mostró una relación lineal entre μ ORO hasta la ocupación deseada del receptor del 70 % y las concentraciones de buprenorfina hasta aproximadamente 2 ng/ml. A concentraciones de buprenorfina superiores a 2 ng/ml, se produjo saturación en μ ORO, donde un aumento de 4,5 veces en las concentraciones de buprenorfina observadas dio como resultado μ ORO observado entre 70 % y menos del 90 %. Por tanto, una vez que μ ORO se satura, no se espera que un incremento en las dosis ejerzan ningún efecto apreciable. Se estableció una correlación lineal entre la eficacia clínica de la buprenorfina (supresión de la abstinencia y el bloqueo

de los efectos subjetivos de los agonistas de hidromorfona) y μ ORO. La simulación del ensayo indicó que puede lograrse la ocupación del receptor $\geq 70\%$ después de múltiples dosis de 200 mg de la Formulación D una vez cada 28 días.

Descripción detallada

5

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. La descripción proporciona buprenorfina para su uso en el tratamiento de la dependencia de opioides en un humano que lo necesite, que comprende las etapas de (a) administrar una primera composición que comprende una dosis de buprenorfina al humano una vez al mes mediante inyección durante un mes; y después (b) administrar una segunda composición que comprende una dosis de buprenorfina al humano una vez al mes mediante inyección comenzando con el segundo mes de administración y para cada mes posterior; para tratar la dependencia de opioides; en donde la cantidad de buprenorfina en la primera composición es mayor que la cantidad de buprenorfina en la segunda composición.

10

15

En una modalidad, la descripción proporciona métodos para tratar la dependencia de opioides en un humano que lo necesite, que comprende las etapas de (a) administrar una primera composición que comprende una dosis de buprenorfina al humano una vez al mes mediante inyección durante dos meses; y después (b) administrar una segunda composición que comprende una dosis de buprenorfina al humano una vez al mes mediante inyección comenzando con el tercer mes de administración y para cada mes posterior; para tratar la dependencia de opioides; en donde la cantidad de buprenorfina en la primera composición es mayor que la cantidad de buprenorfina en la segunda composición.

20

25

En una modalidad, la descripción proporciona métodos para tratar la dependencia de opioides en un humano que lo necesite, que comprende las etapas de (a) administrar una primera composición que comprende una dosis de buprenorfina al humano una vez al mes mediante inyección durante tres meses; y después (b) administrar una segunda composición que comprende una dosis de buprenorfina al humano una vez al mes mediante inyección comenzando con el cuarto mes de administración y para cada mes posterior; para tratar la dependencia de opioides; en donde la cantidad de buprenorfina en la primera composición es mayor que la cantidad de buprenorfina en la segunda composición.

30

35

40

Como se discute en la presente descripción, la cantidad de buprenorfina en la primera composición es mayor que la cantidad de buprenorfina en la segunda composición, donde la segunda composición se administra como una terapia de mantenimiento. Sin pretender estar vinculado a cualquier teoría, se ha descubierto que la primera composición de buprenorfina administrada una vez al mes durante 1 a 3 meses produce niveles terapéuticamente efectivos de buprenorfina y una ocupación suficiente del receptor opioide μ para suprimir los signos y síntomas de abstinencia de opioides y bloquear respuestas a un agonista del receptor opioide μ . El tratamiento durante 1 a 3 meses con la dosis más alta de buprenorfina permite a los pacientes reducir los antojos, física y/o psicológicamente, de opioides. También se ha descubierto inesperadamente que una vez que el paciente ha alcanzado los niveles terapéuticamente efectivos de buprenorfina y la ocupación del receptor opioide μ , que incluye la reducción de los antojos por opioides, la segunda composición que comprende una dosis más baja de buprenorfina puede administrarse de manera segura y efectiva una vez al mes al humano para mantener el tratamiento terapéuticamente efectivo, sin que la dosis más baja provoque una recaída del abuso de opioides por parte de los pacientes. Las ventajas de administrar la dosis más baja incluyen la disminución de los efectos secundarios y un enfoque gradual para reducir la dosis para disminuir por completo el tratamiento.

45

El término "buprenorfina" se refiere a la buprenorfina en forma de una base libre y a la buprenorfina en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En las formulaciones descritas en la presente descripción, la buprenorfina está preferentemente en forma de una base libre.

50

El término "formulación de buprenorfina de liberación sostenida" se refiere a cualquier formulación que comprenda buprenorfina que pueda administrarse por inyección y que pueda proporcionar niveles terapéuticos de buprenorfina durante al menos 1 mes. La inyección puede ser una inyección subcutánea. En otras modalidades, la inyección puede ser una inyección intramuscular.

55

Los "niveles terapéuticos" de buprenorfina proporcionados por las formulaciones de buprenorfina de liberación sostenida están en niveles terapéuticos que son efectivos: (a) en el tratamiento de trastornos por uso de opioides, tal como la dependencia de opioides; (b) para suprimir los signos y síntomas de abstinencia de opioides; y (c) en el tratamiento del dolor. Los niveles terapéuticos pueden medirse por la concentración de buprenorfina (C_{ave}) en el ser humano y/o del receptor opioide μ en el paciente, cada uno de los cuales se describe en la presente descripción.

60

El término "un mes" significa 28 días a 31 días. En una modalidad, un mes es 28 días. En una modalidad, un mes es 30 días. En una modalidad, un mes es 31 días.

65

El "trastorno por uso de opioides" se define en Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, quinta edición (DSM-5) como un patrón problemático de uso de opioides que conduce a un deterioro o angustia clínicamente significativos, como se manifiesta por los síntomas descritos en el DSM-5. Como se usa en la presente descripción, el término "trastorno por uso de opioides" es sinónimo de "dependencia de opioides", "adicción a opioides" y "abuso de opioides".

5 El término "signos y síntomas de abstinencia de opioides" incluye uno o más signos y síntomas asociados con la abstinencia de opioides. Tales signos y síntomas pueden incluir uno o más de los siguientes: agitación, ansiedad, dolores musculares, aumento de lagrimeo, insomnio, secreción nasal, sudoración, bostezos, calambres abdominales, diarrea, pupilas dilatadas, piel de gallina, náuseas y vómitos. Los síntomas de abstinencia de opioides pueden comenzar a ocurrir desde unas pocas horas hasta unos días después de la última ingesta de un opioide, y el tiempo depende del opioide, el metabolismo de la persona y otros factores.

10 En una modalidad, la formulación de buprenorfina de liberación sostenida es una formulación descrita en la patente de Estados Unidos Núm. 8 921 387 o la patente de los Estados Unidos Núm. 8 975 270. En una modalidad, la formulación de buprenorfina de liberación sostenida es una formulación descrita en la publicación de los Estados Unidos Núm. 2013/21 0853. En una modalidad, la formulación de buprenorfina de liberación sostenida es una formulación descrita en la publicación de los Estados Unidos Núm. 2013/020265. En una modalidad, la formulación de buprenorfina de liberación sostenida es una formulación descrita en la patente de los Estados Unidos Núm. 8 236 755. En una modalidad, la formulación de buprenorfina de liberación sostenida es una formulación descrita en el documento WO 2014/01642 8.

15 En una modalidad, la formulación de buprenorfina de liberación sostenida es la formulación D. La "formulación D" es una composición fluida que comprende, consiste esencialmente de o consiste de:

20 (i) aproximadamente 18 % en peso de buprenorfina en forma de base libre; (ii) aproximadamente 32 % en peso de un copolímero de poli(DL-lactida-co-glicólido) 50:50 con un grupo carboxilo terminal y que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 9000 Daltons a aproximadamente 19 000 Daltons; y (iii) aproximadamente 50 % en peso de N-metil-2-pirrolidona.

25 En una modalidad, la formulación de buprenorfina de liberación sostenida es la formulación C. La "formulación C" es una composición fluida que comprende, consiste esencialmente de o consiste de:

(i) aproximadamente 14 % en peso a aproximadamente 22 % en peso de buprenorfina en forma de base libre; (ii) aproximadamente 22 % en peso a aproximadamente 42 % en peso de un copolímero de poli(DL-lactida-co-glicólido) 50:50 a 80:20 con un peso molecular promedio de aproximadamente 5000 Daltons a aproximadamente 30 000 Daltons; y (iii) aproximadamente 40 % en peso a aproximadamente 60 % en peso de N-metil-2-pirrolidona.

30 En una modalidad, la formulación de buprenorfina de liberación sostenida es la formulación B. La "formulación B" es una composición fluida que comprende, consiste esencialmente de o consiste de:

35 (i) aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 30 % en peso de buprenorfina en forma de base libre; (ii) aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 60 % en peso de un copolímero de poli(DL-lactida-co-glicólido) 50:50 a 95: 5 con un peso molecular promedio de aproximadamente 5000 Daltons a aproximadamente 40 000 Daltons; y (iii) aproximadamente 30 % en peso a aproximadamente 70 % en peso de N-metil-2-pirrolidona.

40 En una modalidad, la formulación de buprenorfina de liberación sostenida es la formulación A. La "formulación A" es una composición fluida que comprende, consiste esencialmente de o consiste de:

45 (i) al menos un polímero termoplástico biodegradable; (ii) al menos un líquido orgánico que comprende una amida, un éster, un carbonato, una cetona, una lactama, un éter, un sulfonilo o una combinación de los mismos; y (iii) aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 30 % en peso de buprenorfina en forma de una base libre o sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la buprenorfina tiene forma de una base libre. En otras modalidades, la buprenorfina está presente en una cantidad de aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 25 % en peso; o en una cantidad de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 20 % en peso. En otras modalidades, el líquido orgánico está presente en una cantidad de aproximadamente 30 % en peso a aproximadamente 70 % en peso; o en una cantidad de aproximadamente 40 % en peso a aproximadamente 60 % en peso. En una modalidad, el líquido orgánico es N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, propilenglicol, polietilenglicol, etanol, acetona, alcohol tetrahidrofurfurílico, dimetil isosorbida, ácido acético, ácido láctico, lactato de metilo, lactato de etilo, ácido de monometil succinato, ácido monometil cítrico, glicofurol, glicerol formal, isopropilidenglicol, 2,2-dimetil-1,3-dioxolona-4-metanol, dimetilformamida, dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, carbonato de propileno, triacetina, dimetilsulfóxido, dimetilsulfona, épsilon-caprolactona, butirólactona, caprolactama y una mezcla de dos o más de los mismos. En otras modalidades, el líquido orgánico es N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, carbonato de propileno, caprolactama, polietilenglicol, etanol, o una mezcla de dos o más de los mismos. En otras modalidades, el líquido orgánico es N-metil-2-pirrolidona. En otras modalidades, el polímero termoplástico biodegradable está presente en una cantidad de aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 60 % en peso; o en una cantidad de aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 40 % en peso. En una modalidad, el polímero es una polilactida, un poliglicólido, una poliacrolactona, un copolímero de estos, un terpolímero de estos, o cualquier combinación de estos, o una mezcla de dos o más de los mismos. En una modalidad, el polímero es un copolímero poli(DL-lactida-co-glicólido) PLGA. El polímero, tal como el copolímero poli(DL-lactida-co-glicólido), puede tener un peso molecular promedio de aproximadamente 1000 Daltons a aproximadamente 50 000 Daltons; o de aproximadamente 5000 Daltons a aproximadamente 40 000 Daltons; o de aproximadamente 5000 Daltons a aproximadamente 30 000 Daltons; o de aproximadamente 5000 Daltons a aproximadamente 20 000 Daltons; o de aproximadamente 10 000 Daltons a aproximadamente 20 000 Daltons. El copolímero poli(DL-lactida-co-glicólido) puede ser un copolímero poli(DL-lactida-co-glicólido) 50:50 a 95:5; o un copolímero poli(DL-lactida-co-glicólido) 50:50 a 80:20; o un copolímero poli(DL-lactida-co-glicólido) 50:50.

65

La frase "peso molecular promedio" se refiere al peso molecular promedio en peso de un polímero determinado por cromatografía de permeación en gel (también conocida como GPC o cromatografía de exclusión por tamaño (SEC)) mediante el uso de tetrahidrofurano (THF) como solvente y mediante el uso de una curva de calibración de peso molecular mediante el uso de estándares de poliestireno.

5

En una modalidad de los métodos descritos en la presente descripción, la primera composición comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 500 mg de buprenorfina, y la segunda composición comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg de buprenorfina; siempre y cuando la cantidad de buprenorfina en la primera composición sea mayor que la cantidad de buprenorfina en la segunda composición. En otra modalidad, la primera composición comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 500 mg de buprenorfina, y la segunda composición comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg de buprenorfina; siempre y cuando la cantidad de buprenorfina en la primera composición sea mayor que la cantidad de buprenorfina en la segunda composición. En otra modalidad, la primera composición comprende de 176 mg a aproximadamente 500 mg de buprenorfina, y la segunda composición comprende de aproximadamente 10 mg a 175 mg de buprenorfina. En otra modalidad, la primera composición comprende de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg de buprenorfina, y la segunda composición comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 160 mg de buprenorfina. En otra modalidad, la primera composición comprende de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 350 mg de buprenorfina, y la segunda composición comprende de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg de buprenorfina. En otra modalidad, la primera composición comprende de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 320 mg de buprenorfina, y la segunda composición comprende de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 120 mg de buprenorfina. En otra modalidad, la primera composición comprende aproximadamente 300 mg de buprenorfina, y la segunda composición comprende aproximadamente 100 mg de buprenorfina.

25

La concentración de buprenorfina efectiva terapéuticamente producida por los métodos descritos en la presente descripción es una concentración promedio de buprenorfina (C_{ave}) de aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 5 ng/ml en el ser humano. En una modalidad, la concentración promedio de buprenorfina (C_{ave}) es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 4,5 ng/ml en el ser humano. En una modalidad, la concentración promedio de buprenorfina (C_{ave}) es de aproximadamente 1,5 ng/ml a aproximadamente 4 ng/ml en el ser humano. En una modalidad, la concentración promedio de buprenorfina (C_{prom}) es de aproximadamente 1,5 ng/ml a aproximadamente 3,5 ng/ml en el ser humano. En una modalidad, la concentración promedio de buprenorfina (C_{prom}) es de aproximadamente 2 ng/ml a aproximadamente 4 ng/ml en el ser humano. En una modalidad, la concentración promedio de buprenorfina (C_{prom}) es de aproximadamente 2 ng/ml a aproximadamente 3 ng/ml en el ser humano. En una modalidad, la concentración promedio de buprenorfina (C_{prom}) es de aproximadamente 2,5 ng/ml a aproximadamente 3,5 ng/ml en el ser humano. En una modalidad, la concentración promedio de buprenorfina (C_{prom}) es de aproximadamente 3 ng/ml a aproximadamente 4 ng/ml en el ser humano. En una modalidad, la concentración promedio de buprenorfina (C_{prom}) es de aproximadamente 1,8 ng/ml a aproximadamente 3,7 ng/ml en el ser humano. En los métodos descritos en la presente descripción, la concentración promedio de buprenorfina se logra de uno a cuatro meses después de la primera inyección, cuando las inyecciones se administran mensualmente. En una modalidad, la concentración promedio de buprenorfina se logra de uno a tres meses después de la primera inyección, cuando las inyecciones se administran mensualmente. En una modalidad, la concentración promedio de buprenorfina se logra de uno a dos meses después de la primera inyección, cuando las inyecciones se administran mensualmente. En una modalidad, la concentración promedio de buprenorfina se logra dentro de los dos meses posteriores a la primera inyección, cuando las inyecciones se administran mensualmente. En una modalidad, la concentración promedio de buprenorfina se logra dentro de un mes después de la primera inyección.

45

El régimen de dosificación usado en los métodos descritos en la presente descripción produce una ocupación del receptor opioide μ , medido por el modelo de efecto máximo de la Ecuación 1 (descrito en la presente descripción), superior al 60 % en el ser humano tratado. En una modalidad, los métodos producen una ocupación del receptor opioide μ (medido por un modelo de efecto máximo de la Ecuación 1) de al menos 70 %. En una modalidad, los métodos producen una ocupación del receptor opioide μ (medido por un modelo de efecto máximo de la Ecuación 1) de más de 60 % a aproximadamente 90 %. En una modalidad, los métodos producen una ocupación del receptor opioide μ (medido por un modelo de efecto máximo de la Ecuación 1) de aproximadamente 65 % a aproximadamente 85 %. En una modalidad, los métodos producen una ocupación del receptor opioide μ (medido por un modelo de efecto máximo de la Ecuación 1) de aproximadamente 65 % a aproximadamente 80 %. En una modalidad, los métodos producen una ocupación del receptor opioide μ (medido por un modelo de efecto máximo de la Ecuación 1) de aproximadamente 65 % a aproximadamente 76 %. En una modalidad, los métodos producen una ocupación del receptor opioide μ (medido por un modelo de efecto máximo de la Ecuación 1) de aproximadamente 65 % a aproximadamente 75 %. En los métodos descritos en la presente descripción, la ocupación del receptor opioide μ se logra de uno a cuatro meses después de la primera inyección, cuando las inyecciones se administran mensualmente. En una modalidad, la ocupación del receptor opioide μ se logra de uno a tres meses después de la primera inyección, cuando las inyecciones se administran mensualmente. En una modalidad, la ocupación del receptor opioide μ se logra de uno a dos meses después de la primera inyección, cuando las inyecciones se administran mensualmente. En una modalidad, la ocupación del receptor opioide μ se logra dentro de los dos meses posteriores a la primera inyección, cuando las inyecciones se administran mensualmente. En una modalidad, la ocupación del receptor opioide μ se logra dentro de un mes después de la primera inyección, cuando las inyecciones se administran mensualmente.

65

a aproximadamente 250 mg de buprenorfina; siempre y cuando la cantidad de buprenorfina en la primera composición sea mayor que la cantidad de buprenorfina en la segunda composición. En otra modalidad, la primera composición comprende de 176 mg a aproximadamente 500 mg de buprenorfina, y la segunda composición comprende de aproximadamente 10 mg a 175 mg de buprenorfina. En otra modalidad, la primera composición comprende de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg de buprenorfina, y la segunda composición comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 160 mg de buprenorfina. En otra modalidad, la primera composición comprende de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 350 mg de buprenorfina, y la segunda composición comprende de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg de buprenorfina. En otra modalidad, la primera composición comprende de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 320 mg de buprenorfina, y la segunda composición comprende de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 120 mg de buprenorfina. En otra modalidad, la primera composición comprende aproximadamente 300 mg de buprenorfina, y la segunda composición comprende aproximadamente 100 mg de buprenorfina. En una modalidad, un mes es 28 días. En una modalidad, un mes es 30 días. En una modalidad, un mes es 31 días. En una modalidad, la inyección es una inyección subcutánea.

Se describe adicionalmente en la presente descripción la buprenorfina para usar en el tratamiento de la dependencia de opioides en un humano que lo necesite, que comprende las etapas de (a) administrar una primera composición de la formulación A, B, C o D que comprende buprenorfina al humano una vez al mes mediante inyección durante cuatro meses; y después (b) administrar una segunda composición de Formulación A, B, C o D que comprende buprenorfina al humano una vez al mes mediante inyección comenzando con el quinto mes de administración y para cada mes posterior; para tratar la dependencia de opioides en donde la cantidad de buprenorfina en la primera composición es mayor que la cantidad de buprenorfina en la segunda composición. En una modalidad, la primera y segunda composiciones son la Formulación D. En una modalidad, la primera composición comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 500 mg de buprenorfina, y la segunda composición comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg de buprenorfina; siempre y cuando la cantidad de buprenorfina en la primera composición sea mayor que la cantidad de buprenorfina en la segunda composición. En otra modalidad, la primera composición comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 500 mg de buprenorfina, y la segunda composición comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg de buprenorfina; siempre y cuando la cantidad de buprenorfina en la primera composición sea mayor que la cantidad de buprenorfina en la segunda composición. En otra modalidad, la primera composición comprende de aproximadamente 176 mg a aproximadamente 500 mg de buprenorfina, y la segunda composición comprende de aproximadamente 10 mg a 175 mg de buprenorfina. En otra modalidad, la primera composición comprende de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg de buprenorfina, y la segunda composición comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 160 mg de buprenorfina. En otra modalidad, la primera composición comprende de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 350 mg de buprenorfina, y la segunda composición comprende de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg de buprenorfina. En otra modalidad, la primera composición comprende de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 320 mg de buprenorfina, y la segunda composición comprende de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 120 mg de buprenorfina. En otra modalidad, la primera composición comprende aproximadamente 300 mg de buprenorfina, y la segunda composición comprende aproximadamente 100 mg de buprenorfina. En una modalidad, un mes es 28 días. En una modalidad, un mes es 30 días. En una modalidad, un mes es 31 días. En una modalidad, la inyección es una inyección subcutánea.

La descripción proporciona regímenes de dosificación para tratar la dependencia de opioides en un humano que lo necesita, que incluye las etapas de: (a) administrar una primera composición que incluye una dosis de buprenorfina al humano una vez al mes mediante inyección durante un mes, dos meses o tres meses; y después (b) administrar una segunda composición que incluye una dosis de buprenorfina al humano una vez al mes mediante inyección comenzando con el segundo mes, tercer mes o cuarto mes de administración, respectivamente, y para cada mes posterior; para tratar la dependencia de opioides en donde la cantidad de buprenorfina en la primera composición es mayor que la cantidad de buprenorfina en la segunda composición. En modalidades, el régimen de dosificación es para tratar la dependencia de opioides. En modalidades, el régimen de dosificación es para tratar el dolor. En modalidades, la primera y segunda composiciones comprenden (i) buprenorfina en forma de una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable; (ii) etanol o N-metil-2-pirrolidona; (iii) un diacil lípido neutro y/o un tocoferol; y (iv) un fosfolípido. En una modalidad, la primera y segunda composiciones comprenden (i) buprenorfina en forma de una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable; (ii) 30 a 90 % de una matriz lipídica que comprende al menos un monoglicérido, al menos un diglicérido, al menos un triglicérido, al menos un fosfolípido, al menos un tocoferol, o sus mezclas; y (iii) 2 % a 35 % en peso de un disolvente orgánico seleccionado de etanol, propilenglicol, N-metil-2-pirrolidona, DMSO y sus mezclas. En modalidades, la primera y segunda composiciones comprenden (i) buprenorfina en forma de una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable; (ii) 30 % a 90 % en peso de al menos un diacil lípido neutro que comprende diacilglicerol y que contiene al menos 50 % de un dioleato de glicerol; (iii) 10 % a 60 % en peso de al menos un fosfolípido que tiene grupos de cabeza polar que consisten de al menos 50 % de fosfatidilcolina; y (iv) 2-30 % en peso de etanol, N-metil-2-pirrolidona, o sus combinaciones. Dichas composiciones se describen en la patente de los Estados Unidos Núm. 8 892 782 y la publicación de los Estados Unidos Núm. 2013/0190341.

La formulación de buprenorfina de liberación sostenida incluye una composición fluida y un implante. La formulación de buprenorfina de liberación sostenida proporciona una liberación sostenida in situ de buprenorfina. La composición fluida logra la liberación sostenida al producir el implante in situ. El implante tiene un volumen bajo y proporciona un suministro terapéutico a largo plazo de buprenorfina. La composición fluida permite la formación subcutánea del implante in situ y provoca poca o ninguna necrosis del tejido.

Los métodos para preparar las formulaciones de buprenorfina de liberación sostenida descritas en la presente descripción se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos Núm. 8 921 387 y la Patente de los Estados Unidos Núm. 8 975 270, cuyas descripciones se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad. En particular, la composición fluida se produce al combinar todos los componentes enumerados en cada una de las fórmulas A, B, C y D. La composición fluida puede administrarse mediante una jeringa y una aguja a un paciente que necesite el tratamiento. Otras formulaciones de buprenorfina que pueden usarse en los métodos descritos en la presente descripción pueden prepararse por otros métodos conocidos en la técnica, tales como los descritos en la publicación de los Estados Unidos Núm. 2013/210853, la publicación de los Estados Unidos Núm. 2013/0202658 y el documento WO 2014/016428, cuya descripción se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Se usó la Formulación D (que contiene 200 mg/ml de base de buprenorfina en una forma adecuada para inyección subcutánea y que permite la liberación de buprenorfina a niveles terapéuticos durante al menos 28 días). Después de la administración de la Formulación D, el cumplimiento diario durante el mes siguiente no sería un problema potencial, como lo es con los productos existentes que se administran diariamente. Además, dado que la Formulación D contiene una base de buprenorfina en una formulación de liberación sostenida, se espera que el perfil de seguridad y la eficacia clínica de la Formulación D sean similares a los de la buprenorfina administrada por vía sublingual (por ejemplo, SUBUTEX®) y los tratamientos con buprenorfina/naloxona (por ejemplo, SUBUXONE®).

El objetivo principal de este estudio fue desarrollar un enfoque basado en modelos para apoyar y justificar racionalmente la dosis y el régimen de dosificación de la Formulación D en los ensayos de fase 2 y 3. Para este propósito, se implementó una estrategia de modelado para caracterizar la farmacocinética de la población de buprenorfina y de norbuprenorfina (metabolito principal de la buprenorfina), y para evaluar la relación entre la buprenorfina y el μ ORO. Además, se exploró la relación entre la concentración en plasma, μ ORO, los síntomas de abstinencia y la atenuación (es decir, el bloqueo) de los efectos del agonista del desafío con hidromorfona. Se usaron simulaciones de prueba para predecir el μ ORO esperado después de inyecciones subcutáneas repetidas de diferentes dosis de la Formulación D administradas una vez al mes. El enfoque basado en el modelo tenía como objetivo determinar el intervalo de dosificación de la Formulación D que se espera que mantenga un nivel de μ ORO del 70 % y establecer los niveles correspondientes de supresión de los síntomas de abstinencia y el bloqueo de los efectos de los opioides administrados de manera exógena.

El estudio fue un estudio de dosis única ascendente, de cohorte secuencial, de centro único, abierto. Treinta y seis sujetos dependientes de opioides (según Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Cuarta Edición, Criterios de Revisión del Texto) fueron aleatorizados para recibir la Formulación D que contiene 50 mg de buprenorfina, 100 mg de buprenorfina o 200 mg de buprenorfina. Los sujetos en cada cohorte recibieron una dosis única subcutánea de la Formulación D el día 1. El día 1, se tomaron muestras de sangre para medir las concentraciones en el plasma a las 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas posteriores a la dosis, diariamente del día 2 al día 22 y los días 25, 28, 31, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 112, 140 y 150. Se analizaron las muestras de plasma humano tratadas con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) para determinar la buprenorfina y la norbuprenorfina mediante el uso de un método validado de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). El plasma humano que contiene buprenorfina, norbuprenorfina y los patrones internos, buprenorfina-D4 y norbuprenorfina-D3, se extrajeron con una mezcla de solvente orgánico después de la adición de solución de hidróxido de sodio (extracción líquido-líquido). Después de la extracción, el extracto se evaporó, se reconstituyó y se inyectó una alícuota en una LC-MS/MS Sciex API 5000 equipada con una columna UPLC. La cuantificación se realizó mediante el uso de análisis de regresión de mínimos cuadrados lineales ponderados ($1/x^2$ para la buprenorfina y $1/x$ para la norbuprenorfina) generados a partir de patrones de calibración de plasma fortificados preparados inmediatamente antes de cada corrida. El método fue validado para especificidad, linealidad, límite inferior de cuantificación, precisión, exactitud, recuperación y estabilidad para un intervalo de 0,0250 a 5,0 ng/ml para la buprenorfina y 0,0200 a 4,00 ng/ml para la norbuprenorfina basado en el análisis de 0,500 ml de plasma. La precisión general para ambos analitos fue mejor que 6,3 %; la precisión general estuvo dentro de $\pm 10,3$ %. Las recuperaciones tanto para los analitos como para los estándares internos fueron superiores al 80 %. La estabilidad establecida a corto y largo plazo cubrió el tiempo máximo de almacenamiento de la muestra (métodos no publicados).

Toda la preparación de datos, estadísticas de resumen (media, mediana, desviación estándar y otras medidas, según corresponda), análisis de regresión logística, informe y presentación gráfica se realizaron mediante el uso de R (versión 2.14.1) (Foundation for Statistical Computing (2009). R: un lenguaje y entorno para la computación estadística, sitio web: www.R-project.org. Consultado el 14 de diciembre de 2013). El análisis farmacocinético de la población se realizó mediante el uso del software NONMEM, Versión 7.2 (Beal y otros, guía del usuario de NONMEM, 1989-2013. Ellicott City: Icon Development Solutions; 2013). El NONMEM se ejecutó en un sistema operativo Windows Vista mediante el uso del compilador Fortran *gfortran* versión 4.6.0. Los gráficos de diagnóstico, los análisis exploratorios y el procesamiento posterior de las salidas NONMEM se realizaron mediante el uso de R y Xpose (versión 4.3) (Parke y otros, *Comput Meth Prog Bio.*, 59:19-29 (1999)). El software basado en Perl *Perl-speak-NONMEM* (PsN) (versión 3.4.2) se usó para realizar bootstrapping y verificaciones predictivas visuales (VPC) (Kobayashi y otros, *Drug Metab Disp.*, 26:818-21 (1998)).

5 La estimación condicional de primer orden con método de interacción (FOCE-I) se usó para estimar los parámetros de efectos fijos y aleatorios mediante el uso de un enfoque de efectos mixtos no lineales. La idoneidad del modelo se evaluó mediante el uso de varios criterios de validez de ajuste, que incluye los gráficos de dispersión de diagnóstico, la prueba de razón de probabilidad (LRT) y las medidas de estabilidad y adecuación del modelo (convergencia exitosa, dígitos significativos, singularidad de la matriz). Los resultados para LRT se consideraron estadísticamente significativos si las disminuciones en el valor de la función objetivo (OFV) de los modelos anidados fueron más de 3,84 ($P < 0,05$, 1 grado de libertad) en todo el proceso de construcción del modelo.

10 Se asumió que la variabilidad interindividual (IIV) en todos los parámetros del modelo se distribuye de forma normal. La variabilidad residual, que se comprende de, pero no se limita a la variabilidad intraindividual, los errores experimentales, el ruido del proceso y/o las especificaciones erróneas del modelo, se modeló mediante el uso de estructuras de error aditivas, proporcionales y combinadas.

15 Un valor atípico se definió como una observación aberrante que se desvía significativamente del resto de observaciones en un individuo en particular y no se refería a un sujeto como un valor atípico. La proporción de valores atípicos en un conjunto de datos debe ser baja y dichos puntos pueden excluirse del análisis dado el potencial de estas observaciones para impactar negativamente las estimaciones de convergencia y/o parámetros (es decir, que pueden causar un sesgo) (Food and Drug Administration Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics (1999)). La detección de valores atípicos se basó inicialmente en el examen visual de perfiles farmacocinéticos individuales y agrupados. Adicionalmente, los puntos de datos identificados con un residual ponderado condicional absoluto ($|CWRES| > 3$) durante el proceso de construcción del modelo inicial se excluyeron del análisis. Los CWRES son residuos ponderados calculados mediante el uso del método FOCE y se ha demostrado que representan una estimación confiable de la distribución de residuos (Hooker y otros, Pharm Res, 24(12):2187-2197 (2007)). Dada la distribución teórica de CWRES, se espera que el 99,73% de los CWRES se encuentre en el intervalo -3, 3; por esta razón, los valores fuera de este intervalo se consideraron como valores atípicos.

20 La buprenorfina se metaboliza principalmente por el citocromo P450 3A4 a norbuprenorfina. La buprenorfina se somete a un primer paso amplio en el hígado, por lo que se administra por vía sublingual con una biodisponibilidad del 50 % al 60 %. El modelo farmacocinético de la población se desarrolló para describir simultáneamente las concentraciones de buprenorfina y norbuprenorfina.

25 La edad, el sexo, la raza y la dosis se consideraron en el análisis de las covariables. La construcción de modelos de covariables fue un proceso gradual que consiste de un procedimiento de selección hacia adelante y hacia atrás. El LRT se usó para evaluar la importancia de incorporar o eliminar efectos corregidos en el modelo de población en función de los niveles alfa que se establecieron a priori. Inicialmente, cada covariable se incluyó individualmente en el modelo base. Se mantuvo una covariable en el modelo si una reducción en el valor de la función objetivo (OFV) fue $\geq 3,84$ ($\chi^2 < 0,05$). Después de definir el modelo completo, la importancia de cada covariable se probó individualmente al eliminar cada una del modelo completo. Se retuvo una covariable en el modelo si, tras la eliminación, la OFV aumentaba en más de 6,64 puntos ($\chi^2 < 0,001$).

30 Se usó un método de muestreo de arranque no paramétrico para evaluar la estabilidad y la solidez del modelo farmacocinético final (Parke y otros, Comput Meth Prog Biomed, 59:19-29 (1999)). El nuevo muestreo con reemplazo generó 100 conjuntos de datos de arranque y el modelo farmacocinético de la población final se ajustó repetidamente a cada uno de los 100 conjuntos de datos de arranque. La mediana y los intervalos de confianza del 95 % de los parámetros obtenidos de esta etapa se compararon con las estimaciones finales de los parámetros. Además, también se realizó un VPC. Los resultados de la VPC se evaluaron mediante el uso de la comparación gráfica de los intervalos de predicción apropiados del 90 % de los datos simulados con los datos observados superpuestos del conjunto de datos original.

35 Se reconoce que el tratamiento asistido con medicamentos de la dependencia de opioides está relacionado con la farmacoterapia opioide que ocupa los receptores opioides μ del cerebro. Se espera que el nivel de ocupación del receptor medie el potencial de abuso y dependencia de los opioides y prediga la eficacia clínica. Específicamente, se supone que las dosis más altas de medicamentos disminuyen la disponibilidad del receptor opioide μ (o "potencial de unión") y proporcionan un reemplazo agonista que minimiza los síntomas de abstinencia y evita los efectos de refuerzo, eufóricos y otros efectos de los opioides abusados, lo que da como resultado una mayor asistencia clínica (Greenwald y otros, Neuropsychopharmacology, 28:2000-2009 (2003)). Los síntomas de abstinencia de opioides son la respuesta física del cuerpo a la ausencia del opioide, que incluyen dolores musculares, ansiedad inquieta, diarrea, calambres abdominales, náuseas y vómitos. En los ensayos clínicos, las escalas subjetivas de abstinencia de opioides se usan para cuantificar estos efectos de abstinencia. Además, el bloqueo de los efectos agonistas del desafío de hidromorfona se mide mediante evaluaciones subjetivas de los efectos del fármaco que a menudo emplean clasificaciones en escalas analógicas visuales mediante el uso de adjetivos que reflejan el potencial de abuso como "gusto" o "buen efecto". Estas medidas son cuantitativas y muestran sensibilidad a la respuesta a la dosis a la exposición a los opioides.

40 Los valores individuales experimentales para las concentraciones en plasma de buprenorfina, μ ORO, síndrome de abstinencia de opioides y efectos agonistas similares a los opioides se proporcionaron de dos ensayos clínicos publicados. En el ensayo 1, 5 sujetos dependientes de heroína se sometieron a la inducción de buprenorfina de 4 mg/día el día 1 a 16 mg/día el día 7 y se mantuvieron a 32 mg/día durante 12 días. En el 8^{vo} día del período de mantenimiento, los sujetos

fueron desafiados con el agonista opioide hidromorfona y se determinaron los efectos subjetivos del fármaco, y el día 9, se recogieron muestras de sangre para la medición de la buprenorfina y la norbuprenorfina después de la administración de buprenorfina. En el 10^{mo} y 11^{no} día del período de mantenimiento, los síntomas de abstinencia de opioides se midieron antes de la administración de buprenorfina y 1, 2, 3, 6 y 12 horas después. En el 12^{avo} y último día del período de mantenimiento, una tomografía por emisión de positrones (PET) con [¹¹C]-carfentanilo se administró 4 horas después de la administración de buprenorfina para medir μ ORO. Los sujetos fueron titulados hasta los períodos de mantenimiento subsecuente a dosis de buprenorfina de 16 mg/día durante 12 días, 2 mg/día durante 12 días y 0 mg/día durante 12 días. Durante cada período de mantenimiento subsecuente, los sujetos se sometieron al desafío de hidromorfona, a la medición de los síntomas de abstinencia de opioides y a una exploración PET (Greenwald y otros, *Neuropsychopharmacology*, 28:2000-2009 (2003)).

En el ensayo 2, 10 sujetos dependientes de heroína se mantuvieron inicialmente ≥ 2 semanas con 16 mg/día de buprenorfina administrada en tabletas sublinguales. La concentración en plasma de buprenorfina, los síntomas de abstinencia de opioides y cuatro desafíos de hidromorfona (para medir los efectos subjetivos del fármaco agonista opioide) o cuatro escáneres cerebrales PET con [¹¹C]-carfentanilo (para medir μ ORO) se realizó a las 4, 28, 52 y 76 horas después de la última dosis diaria de buprenorfina. Además de caracterizar la relación entre la concentración en plasma de la buprenorfina y μ ORO, el estudio evaluó la relación entre μ ORO y dos efectos clínicos clave: el síndrome de abstinencia opioide y el bloqueo de los efectos subjetivos del fármaco agonista hidromorfona (Greenwald y otros, *Biol Psychiatry*, 61:101-110 (2007)).

En ambos ensayos, el agonista opioide y los síntomas de abstinencia se evaluaron mediante el uso de un cuestionario de síntomas opioides con 16 elementos agonistas y 16 de escala de abstinencia. Cada ítem fue calificado de 0 (para nada) a 4 (extremadamente), obteniendo puntajes totales que van de 0 a 64. La atenuación de la buprenorfina (bloqueo) de los efectos agonistas de hidromorfona se midió mediante seis clasificaciones de escalas analógicas visuales (VAS) que incluyen: cualquier efecto farmacológico, alto, efecto farmacológico bueno, efecto farmacológico malo, estimulado y sedado (Greenwald y otros, *Neuropsychopharmacology*, 28:2000-2009 (2003); Greenwald y otros, *Biol Psychiatry*, 61:101-110 (2007)). De ambos ensayos, se usaron resultados de imágenes de cerebro completo para calcular la disponibilidad del receptor μ OR. El por ciento de μ ORO se calculó como (100 *menos* disponibilidad del receptor opioide μ).

El conjunto de datos de análisis incluyó 36 sujetos para un total de 2797 observaciones con 66 observaciones por debajo del límite inferior de cuantificación. Estos valores se consideraron como faltantes en el análisis NONMEM. Las mediciones de buprenorfina y norbuprenorfina se ajustaron simultáneamente mediante el uso de la rutina ADVAN5 TRANS 1 en NONMEM. La absorción de la Formulación D desde el sitio de inyección subcutánea se describió mediante un modelo dual que se describió mediante un proceso de absorción de primer orden asociado con la absorción rápida y el primer pico observado; y un proceso de entrega retrasada que fue descrito por un modelo de absorción del compartimento de tránsito para imitar los componentes de liberación sostenida de la Formulación D (Savic y otros, *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 34:711-726 (2007)). El modelo de disposición era un modelo de un compartimento con una eliminación de primer orden y una conversión de primer orden a norbuprenorfina. Este metabolito se distribuyó subsecuentemente en un compartimento periférico y se eliminó de acuerdo con un proceso de primer orden.

El análisis inicial de la distribución de los CWRES indicó que 28 observaciones mostraron un CWRES absoluto > 3 . Estos valores satisfacen la definición de mediciones atípicas. Por lo tanto, se generó un nuevo conjunto de datos donde estas mediciones se consideraron como observaciones faltantes.

El nuevo conjunto de datos de análisis incluyó 36 sujetos para un total de 2769 observaciones. Las concentraciones de buprenorfina y norbuprenorfina se ajustaron de nuevo simultáneamente mediante el uso de la rutina ADVAN5 TRANS 1 en NONMEM. El modelo de error residual incluyó un aditivo combinado (Add Err) y componentes proporcionales con un componente proporcional diferente para buprenorfina (Prop Err BUP) y para norbuprenorfina (Prop Err NorBUP). Los resultados de este análisis se consideraron como el modelo final.

En general, no hubo sesgo aparente en las gráficas de diagnóstico de validez de ajuste y en la evaluación de las VPC, lo que sugiere que el modelo farmacocinético de la población final fue adecuado para describir el ciclo de concentración en el tiempo de buprenorfina en plasma y norbuprenorfina en dosis de Formulación D de 50 mg de buprenorfina, 100 mg de buprenorfina y 200 mg de buprenorfina.

El alto nivel de acuerdo entre el parámetro estimado por NONMEM y el procedimiento de arranque, junto con la precisión de los parámetros estimados, soporta la adecuación del modelo para describir estos datos.

Se obtuvieron estimaciones bayesianas empíricas de los parámetros individuales y efectos aleatorios del modelo base en el análisis NONMEM. Las relaciones entre los parámetros individuales del modelo y las covariables seleccionadas se evaluaron gráficamente. La inspección de los gráficos generados indicó un impacto potencial del sexo en el volumen de distribución para el compartimento central de norbuprenorfina V_3 . Esta hipótesis fue probada formalmente al incorporar el sexo como covariable de V_3 en el modelo. Sin embargo, la función objetivo que resulta no mostró un cambio significativo con respecto al modelo base. En general, no fue posible identificar ninguna covariable con un impacto significativo en la variabilidad farmacocinética de la población, dado el número relativamente pequeño de sujetos en el estudio.

Se usó un modelo de una $E_{m\acute{a}x}$ saturable con un modelo de error aditivo para describir la relación entre las concentraciones en plasma de buprenorfina y μ ORO como se muestra en la Ecuación 1:

$$\mu\text{ORO} = \frac{E_{m\acute{a}x} \cdot C_p}{EC_{50} + C_p} \quad (\text{Ecuación 1})$$

donde C_p es la concentración en plasma de buprenorfina y la EC_{50} es la concentración de buprenorfina en plasma esperada para alcanzar el 50 % del μ ORO máximo ($E_{m\acute{a}x}$). Este modelo fue desarrollado asumiendo una relación directa entre la concentración en plasma y μ ORO sin retraso de equilibrio. Este modelo asume que el metabolito norbuprenorfina tiene una actividad insignificante con respecto al μ ORO del cerebro. El conjunto de datos de análisis (μ ORO y muestreo farmacocinético de buprenorfina) incluyó 15 sujetos con un total de 59 datos farmacocinéticos/ μ ORO. El modelado se realizó mediante el uso del método FOCE-I implementado en el software NONMEM.

El valor estimado para $E_{m\acute{a}x}$ (error estándar) fue 91,4 % (3,94) y el valor estimado para EC_{50} (error estándar) fue 0,67 (0,19) (ng/ml). La variabilidad interindividual de $E_{m\acute{a}x}$ no se estimó debido al número limitado de medidas disponibles en la proximidad del valor de la $E_{m\acute{a}x}$ estimada. La adecuación del modelo final se evaluó mediante el uso del método de verificación predictiva visual. Se simularon 400 réplicas del conjunto de datos original en función del modelo final, y se calculó un intervalo de predicción del 90 % en función de los conjuntos de datos simulados. El μ ORO observado versus los datos de concentración de buprenorfina se graficaron en el intervalo de predicción para evaluar visualmente la concordancia entre los datos simulados y observados. Las estadísticas de interés, que incluye la mediana, se calcularon a partir de los datos simulados y observados para la comparación. La predicción de la mediana de la población y las distribuciones de los cuantiles (5, mediana, 95) de los datos simulados se compararon y se descubrió que se describían mejor por una relación lineal entre las concentraciones en plasma de μ ORO y buprenorfina de hasta 2 ng/ml. Cuando los niveles de buprenorfina se acercaron a 2-3 ng/ml, el μ ORO se saturó y alcanzó una meseta con una ocupación que oscilaba entre 70-90 %. Greenwald y otros, *Biol Psychiatry*, 61:101-110 (2007) sugiere que el umbral para suprimir la abstinencia y el bloqueo de los efectos de los síntomas agonistas es entre 50-60 % de μ ORO buprenorfina, mientras que se observó un beneficio adicional y eficacia clínica al 70 % de μ ORO. Como resultado de estos hallazgos, el objetivo deseado era un 70 % de μ ORO. Las comprobaciones predictivas parecen indicar una mayor variabilidad en las predicciones del modelo en comparación con las observaciones en los niveles de saturación (por ejemplo, concentraciones superiores a 3-4 ng/ml), y se necesitarían más datos para validar las predicciones del modelo para ese intervalo de concentración.

Se usaron modelos de regresión para describir las relaciones entre los cambios medios inducidos por la hidromorfona en los síntomas agonistas, las puntuaciones medias de los síntomas de abstinencia o las concentraciones en plasma medias de buprenorfina, cada uno con respecto a la disponibilidad media del receptor opioide μ . Estos datos sugieren que a una concentración en plasma media de buprenorfina de 2 ng/ml es capaz de proporcionar la ocupación deseada del receptor opioide del 70 %. Las mismas condiciones están asociadas con los bajos efectos del fármaco agonista informados y los síntomas de abstinencia (puntuación ≤ 2). Para el tratamiento de la dependencia de opioides, los resultados clínicos positivos son libres de abstinencia, antojos y altibajos inducidos por las drogas. Los individuos que muestran mayor μ ORO y más supresión de los síntomas de abstinencia experimentan mejores resultados de tratamiento (Greenwald y otros, *Imaging opioid receptors: applications to substance use disorders*. En: Dean y otros, editores. *Opioid receptors and antagonists: from bench to clinic*. Nueva York: Humana Press, páginas 45-65 (2009)). A medida que disminuyen las concentraciones en plasma de buprenorfina, hay un aumento concomitante en los efectos subjetivos del fármaco agonista de hidromorfona y los síntomas de abstinencia con una disminución correspondiente en la ocupación del receptor opioide μ .

Las concentraciones simuladas de fármacos de buprenorfina y norbuprenorfina después de inyecciones subcutáneas repetidas de la Formulación D se derivaron de las estimaciones finales de los parámetros del modelo. Los 400 sujetos hipotéticos recibieron 4 inyecciones subcutáneas de la Formulación D que contiene 50 mg, 100 mg de buprenorfina, 200 mg de buprenorfina o dosis de 300 mg de buprenorfina separadas por 28 días. El objetivo de esta simulación fue predecir las concentraciones en plasma de buprenorfina después de múltiples dosis de la Formulación D y, en consecuencia, predecir el μ ORO correspondiente. La simulación indicó que la ocupación deseada del receptor > 70 % puede lograrse después de múltiples dosis de la Formulación D que contiene 200 mg de buprenorfina.

Ejemplo 2

Este estudio implementó el modelo farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) para soportar el desarrollo clínico de la Formulación D, una formulación de buprenorfina de liberación sostenida para el tratamiento de la dependencia de opioides. Dicha formulación podría ofrecer ventajas sobre la farmacoterapia con buprenorfina existente al mejorar el cumplimiento del paciente y reducir la distracción del producto.

Se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional mediante el uso de 36 sujetos dependientes de opioides que recibieron dosis subcutáneas únicas de la Formulación D. Otro modelo PK/PD se desarrolló mediante el uso de datos de ocupación del receptor opioide μ para predecir la eficacia de la Formulación D después de dosis repetidas. También se

evaluó cómo las concentraciones en plasma de buprenorfina se correlacionaron con los síntomas de abstinencia de opioides y los datos de bloqueo de agonista de hidromorfona de 15 sujetos dependientes de heroína.

5 El modelo farmacocinético que resulta describió con precisión las concentraciones en plasma de buprenorfina y norbuprenorfina. Un modelo de efecto máximo saturable ($E_{m\acute{a}x}$) con una concentración efectiva de 0,67 ng/ml al 50 % del máximo (EC_{50}) y 91 % $E_{m\acute{a}x}$ describió mejor las concentraciones en plasma de μ ORO versus buprenorfina. Se encontraron relaciones lineales entre μ ORO, síntomas de abstinencia y bloqueo de los efectos agonistas.

10 Los hallazgos publicados anteriormente demuestran que se necesita μ ORO ≥ 70 % para lograr la supresión de la abstinencia y el bloqueo de los efectos subjetivos del agonista opioide. Las simulaciones del modelo indicaron que la Formulación D que contiene 200 mg de buprenorfina debería alcanzar concentraciones promedio de 2-3 ng/ml de buprenorfina y la eficacia deseada.

15 Este estudio demostró la relación entre las concentraciones en plasma de buprenorfina, μ ORO y el bloqueo de los efectos del agonista opioide. Se estableció el modelo de una $E_{m\acute{a}x}$ saturable entre los niveles en plasma de buprenorfina y μ ORO. La actividad de buprenorfina deseada se logró a μ ORO ≥ 70 %. Se requiere una concentración en plasma de buprenorfina de 2 ng/ml para lograr un μ ORO de aproximadamente 70 %. Este análisis proporcionó una nueva perspectiva sobre el perfil farmacocinético y farmacocinético/ μ ORO de acción prolongada de la Formulación D.

20 Ejemplo 3

Como se describe en los Ejemplos 1 y 2, el modelado mostró que la ocupación del receptor opioide μ (RO) ≥ 70 % y los niveles en plasma de buprenorfina ≥ 2 ng/ml son necesarios para proporcionar un bloqueo total de los efectos del agonista opioide (Nasser y otros, Clin Pharmacokinet, 2014). Este ejemplo se realizó para evaluar el bloqueo de la Formulación D (que contiene 300 mg de buprenorfina) de los efectos subjetivos y de refuerzo inducidos por hidromorfona, y para determinar la precisión del modelado presentado en el Ejemplo A en un entorno clínico.

30 Un total de 39 sujetos con trastorno de uso de opioides moderado o grave (que no buscaban tratamiento) primero completaron 3 desafíos de hidromorfona (0, 6, 18 mg intramusculares en 3 días consecutivos en orden aleatorio), más tarde 3 desafíos de hidromorfona al final de los 14 días estabilización con película SUBOXONE®. Esto fue seguido por dos inyecciones de la Formulación D (que contiene 300 mg de buprenorfina) separadas por 28 días. Durante 12 semanas después de la primera dosis de la Formulación D, en los días 5-7 de cada semana, los sujetos recibieron 3 desafíos de hidromorfona en orden aleatorio (6 secuencias). La puntuación de la escala analógica visual (VAS) de simulación de drogas fue la principal, y los efectos de refuerzo de hidromorfona (valores de punto de corte log), y la VAS para cualquier efecto, efecto negativo, efecto alto, efecto bueno y sedación fueron criterios secundarios. Se usó la comparación estadística mediante el uso del modelo de efectos mixtos para cada semana. Se informó un cambio de hidromorfona de 0 mg con un CI del 95 %, con una diferencia de corte menor o igual a 11 para declarar el bloqueo completo. Se recogió una muestra de PK la mañana de cada día de administración de hidromorfona. Se usó el modelo de $E_{m\acute{a}x}$ de la Ecuación 1 para calcular la ocupación del receptor opioide μ .

40 Para la simulación de drogas, las diferencias medias para la hidromorfona de 6 o 18 mg en comparación con el placebo fueron < 7 unidades en la semana 1 y disminuyeron durante las 12 semanas. Después de la segunda inyección de la Formulación D, el CI del 95 % de la diferencia incluyó 0. Los efectos de refuerzo de hidromorfona y todos los VAS mostraron resultados similares. Las concentraciones de buprenorfina fueron 1,8-3,7 ng/ml y la ocupación del receptor opioide μ fue 65-76 % durante las 12 semanas.

Con 300 mg de buprenorfina, la Formulación D bloqueó los efectos subjetivos y de refuerzo de la hidromorfona desde las semanas 1-12 en pacientes con trastorno moderado o grave del uso de opioides.

50 Ejemplo 4

Los datos se obtuvieron de un estudio abierto de dosis múltiples realizado en 89 sujetos dependientes de opioides en busca de tratamiento. Los sujetos fueron reclutados y estabilizados con SUBUTEX® (buprenorfina, Indivior UK Limited) a varias dosis (8-24 mg) antes de pasar a la Formulación D (50, 100, 200 o 300 mg) administrada en 4 inyecciones mensuales subcutáneas. Se desarrolló un modelo PK de población conjunta a partir de las concentraciones en plasma de buprenorfina medidas después de SUBUTEX® (buprenorfina, Indivior UK Limited) y el tratamiento con la Formulación D. Se realizaron simulaciones del modelo para ayudar a la selección de dosis y evaluar el impacto de las vacaciones farmacológicas. La predicción de la ocupación de receptores opioides μ (μ ORO se basó en un modelo PK/PD previamente desarrollado (Nasser y otros, Clin Pharmacokinet, 2014).

60 El modelado y la simulación mostraron que una dosis de 300 mg de la Formulación D cada 28 días era apropiada para lograr una exposición efectiva inmediatamente después de la primera inyección SC y podía mantener niveles efectivos de exposición durante el tratamiento crónico. Además, las simulaciones indicaron que en el caso inesperado de descanso de dos semanas, los niveles de μ ORO permanecieron consistentemente por encima del 80 % sin pérdida significativa de la eficacia del fármaco. Los resultados del análisis proporcionaron criterios cuantitativos para una selección clínica efectiva

de la dosis y mostraron que un descanso farmacológico de dos semanas no resultó en una pérdida de la eficacia del fármaco.

Ejemplo 5

Se llevará a cabo un estudio clínico de 6 meses para probar dos regímenes de dosificación diferentes de la Formulación D en pacientes que buscan tratamiento para la dependencia de opioides. Al Grupo 1 de pacientes se le administrará una dosis de 300 mg de buprenorfina base de la Formulación D en el Mes 1 (día 1) y el Mes 2 (día 29), y más tarde se le administrará una dosis de 100 mg de buprenorfina base de la Formulación D en el Mes 3 (día 57), mes 4 (día 85), mes 5 (día 113) y mes 6 (día 141). Al Grupo 2 de pacientes se les administrará una dosis de 300 mg de buprenorfina base de la Formulación D en cada uno de los meses 1, 2, 3, 4, 5 y 6. El análisis de modelado pk/pD predice que la concentración promedio de buprenorfina (C_{prom} en ng/ml) para cada mes para cada grupo será como sigue:

Tabla 1. Horarios para el régimen de dosificación

	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6
Grupo 1 de pacientes	1,9	3,1	3,0	3,0	2,8	2,6
Grupo 2 de pacientes	1,9	3,1	4,3	5,1	5,7	6,0

Diseño del Estudio: Este fue un estudio abierto de dosis múltiples (Identificador NLM: NCT01738503). Este estudio incluyó a 89 sujetos dependientes de opioides en busca de tratamiento basado en los criterios de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ta Edición, Revisión de texto (DSM-IV-TR). Los sujetos fueron reclutados y estabilizados (durante un período de 13 días) en SUBUTEX® (tableta sublingual de buprenorfina; Indivior, Richmond, VA) a dosis de 8 mg, 12 mg, 14 mg, 24 mg o 8-24 mg para recibir la Formulación D que contiene dosis de 50 mg, 100 mg o 200 mg de buprenorfina en 4 inyecciones subcutáneas (SC) separadas por 28 días o 300 mg de buprenorfina en 6 inyecciones subcutáneas (SC) separadas por 28 días. Las 6 cohortes se definieron como sigue (la primera dosis es SUBUTEX® y la segunda dosis es la Formulación D): Cohorte #1 (n=15) 8 mg + 50 mg; Cohorte #2 (n=15) 12 mg + 100 mg; Cohorte #3 (n=15) 24 mg + 200 mg; Cohorte #4 (n=15) 8 mg + 100 mg; Cohorte #5 (n=15) 14 mg + 200 mg, y Cohorte #6 (n=14) 8-24 mg + 300 mg.

Calendario de recolección de sangre: Se recogieron muestras de sangre para las evaluaciones de PK de buprenorfina durante el período de estabilización de SUBUTEX® en el tiempo previo a la dosis en el Día-7 al Día-1 y más tarde a las 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosis en Día-1. Después de la primera inyección subcutánea de la Formulación D, se recogieron muestras de sangre a las 1, 2, 4, 6, 8, 12, 20, 24, 30, 48, 144, 192, 240, 312, 384, 456, 528 y 600 horas después de la dosis. Durante las inyecciones subcutáneas de la Formulación D segunda, tercera y quinta (dosis de 300 mg), se recogieron muestras de sangre a: dosis previa, 1, 12, 24, 48, 192, 312 y 456 horas después de la dosis. Durante la cuarta inyección subcutánea de la Formulación D o la sexta inyección SC de la Formulación D (solo dosis de 300 mg), se recogieron muestras de sangre a: dosis previa, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 20, 24, 30, 48, 144, 192, 240, 312, 384, 456, 528, 600, 672, 864, 1008, 1200 y 1344 horas después de la dosis. Las muestras de plasma se analizaron mediante el uso de un método validado para buprenorfina de cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). El LLOQ para la buprenorfina fue de 50 pg/ml.

Análisis farmacocinético poblacional: Se desarrolló un modelo PK de población para describir simultáneamente el ciclo de las concentraciones en el tiempo de buprenorfina en plasma después de dosis repetidas de SUBUTEX® durante el período de inducción y estabilización y las inyecciones SC repetidas de la Formulación D. Las concentraciones circulantes de buprenorfina se calcularon como el resultado de las administraciones del SUBUTEX® y la Formulación D. Un total de 5498 observaciones obtenidas en 89 sujetos se incluyeron en el análisis PK de población.

Los modelos publicados anteriormente se seleccionaron como punto de partida para la construcción de modelos. Nasser y otros, Clin. Pharmacokinet, 53(9):813-824 (2014). La elección de los modelos finales se basó en el análisis de los gráficos de dispersión semi-logarítmica de las concentraciones en plasma de buprenorfina versus tiempo. Después de la administración de SUBUTEX®, el perfil PK de buprenorfina se describió mejor mediante un modelo de dos compartimentos con una constante de velocidad de absorción de primer orden (k_{12}), una distribución en el compartimento periférico (constantes de velocidad k_{23} y k_{32}) y una constante de velocidad de eliminación de primer orden (k_{20}).

Después de la administración SC, la Formulación D mostró una cinética de buprenorfina compleja con una vida media terminal prolongada en plasma. El ciclo de tiempo de PK que resulta sugirió que el modelo probable explicaba un proceso de absorción dual: el primero asociado con un suministro rápido desde el sitio de inyección SC (proceso de absorción de primer orden) y el segundo asociado con el suministro lento desde la Formulación D (proceso de entrega retrasada descrito por un modelo de absorción del compartimento de tránsito⁸). En este modelo, k_{a1} es la constante de velocidad de absorción de primer orden que caracteriza a la buprenorfina que alcanza inmediatamente la circulación sistémica, k_{a2} es la constante de velocidad de absorción de primer orden que caracteriza la velocidad de buprenorfina que ingresa al sistema del compartimento de tránsito, k_{kl} es la velocidad que caracteriza el proceso retrasado en los compartimentos de tránsito, k_{50} es la constante de velocidad de eliminación de la buprenorfina, y k_{56} y k_{65} son las constantes de la velocidad de transferencia entre los compartimentos de buprenorfina central y periférico. En este modelo, S2 representa el volumen

de distribución del compartimento central para buprenorfina después de la administración de SUBUTEX® y S5 representa el volumen de distribución de buprenorfina después de la administración SC de la Formulación D.

5 Las concentraciones en plasma de buprenorfina se modelaron mediante el uso de la rutina ADVAN6 en el software NONMEM versión 7.3. La aproximación estocástica de expectativa-maximización (SAEM) con algoritmo computacional de interacción se usó para la estimación de los parámetros del modelo PK poblacional. El número máximo de iteraciones en la fase estocástica (NBURN) del método SAEM fue 2000 seguido de 500 iteraciones en la fase de acumulación (NITER). La convergencia se evaluó visualmente basado en los gráficos de convergencia SAEM para los parámetros de efectos fijos y aleatorios. El valor de $-2 \log$ de probabilidad ($-2LL$) en las estimaciones del parámetro del modelo final se calculó mediante el uso del enfoque de muestreo de importancia (IMP) como se implementó en la versión 7.3 de NONMEM.

15 La selección del modelo se basó en varios criterios de validez de ajuste, que incluye gráficos de diagnóstico estándar, prueba de razón de probabilidad (LRT) y verificaciones predictivas visuales (VPC). Los resultados para LRT se consideraron estadísticamente significativos si las disminuciones en $-2LL$ de los modelos anidados fueron más de 3,84 ($p < 0,05$, un grado de libertad) durante todo el proceso de construcción del modelo. La variabilidad interindividual (IIV) se modeló suponiendo una distribución logarítmica normal para los parámetros PK individuales. La relación entre un parámetro PK (P) y el efecto aleatorio específico del sujeto se expresó como:

$$P_j = P_{TV} e^{\eta_{Pj}} \quad (\text{Ecuación 2})$$

25 donde P_j es el valor del parámetro PK para el individuo j th, P_{TV} es el valor típico de P en la población, y η_{Pj} denota la diferencia entre P_j y P_{TV} . Se supuso que los efectos aleatorios η_{Pj} eran independientes y se distribuían de forma idéntica con una media de cero y una varianza de ω^2 .

30 La variabilidad residual, que comprendía, pero no se limita a, la variabilidad intraindividual, los errores experimentales, el ruido del proceso y/o las especificaciones erróneas del modelo, se modeló mediante el uso de estructuras de error aditivas, proporcionales y combinadas. El "error combinado aditivo y proporcional" se mantuvo en el modelo final.

35 Análisis de covariables. Las siguientes variables: edad, IMC, peso, género, raza, etnia se identificaron prospectivamente como posibles covariables. La construcción de modelos de covariables fue un proceso gradual que consiste de un procedimiento de selección hacia adelante y hacia atrás. El LRT se usó para evaluar la importancia de incorporar o eliminar efectos corregidos en el modelo de población en función de los niveles alfa que se establecieron a priori. Inicialmente, cada covariable se incluyó individualmente en el modelo base. Se mantuvo una covariable en el modelo si una reducción en $-2LL$ fue $\geq 3,84$ ($\chi^2 < 0,05$). Después que se definió el modelo completo, la importancia de cada covariable se probó individualmente al eliminar cada una en el momento del modelo completo. Se mantuvo una covariable en el modelo si, tras la eliminación, aumentaba el $-2LL$ en más de 6,64 puntos ($\chi^2 < 0,001$).

40 Evaluación del modelo. Se usaron verificaciones predictivas visuales (VPC) con 200 conjuntos de datos simulados para evaluar el rendimiento predictivo del modelo. Los resultados de la VPC se evaluaron mediante la comparación gráfica de las medianas y los intervalos de predicción apropiados del 90 % calculados en cada punto de tiempo a partir de los datos simulados en comparación con los datos observados del conjunto de datos original.

45 Evaluar la dosis clínica efectiva y evaluar el impacto de las dosis omitidas en la Formulación D PK y μ ORO. El nivel de μ ORO se reconoce como uno de los impulsores de la eficacia clínica de la buprenorfina. La hipótesis actualmente aceptada es que el μ ORO debería ser mayor del 70 % para lograr un bloqueo óptimo de opioides en el tratamiento del trastorno por uso de opioides. En un estudio anterior, se desarrolló un modelo de población PK/ μ ORO para caracterizar completamente la relación entre los niveles en plasma de buprenorfina y μ ORO. Nasser y otros, Clin. Pharmacokinet, 53(9):813-824 (2014). Esta relación se describió mejor mediante un modelo E_{max} con una EC_{50} de 0,67 ng/ml y una E_{max} del 91 %. La racionalidad para la selección de dosis clínica de la Formulación D se basó en la evaluación de la dosis apropiada para proporcionar la ocupación del receptor objetivo. Además, el criterio de selección de dosis también se exploró en el caso de que un paciente ocasionalmente no tome la dosis prescrita en el momento prescrito. Para este propósito, se realizaron simulaciones adicionales para evaluar el impacto de las dosis omitidas en la Formulación D en el μ ORO predicho para dosis repetidas de 100 mg o 300 mg. Para cada nivel de dosis (100 mg o 300 mg), se exploraron tres escenarios: Escenario 0: Escenario de referencia donde un sujeto toma la dosis en el tiempo prescrito (una vez cada 4 semanas); Escenario 1: 1 inyección SC de la Formulación D, con 2 semanas de descanso antes de la segunda inyección SC de la Formulación D; Escenario 2: 3 inyecciones SC de la Formulación D administradas en un intervalo de 28 días, con 2 semanas de descanso antes de la 4ta inyección SC de la Formulación D.

60 Para todos los escenarios, se generaron predicciones de las concentraciones en plasma de buprenorfina y μ ORO mediante el uso del presente modelo de población PK y el modelo PK/ μ ORO publicado anteriormente Greenwald y otros, Neuropsychopharmacology, 28:2000-2009 (2003).

65

Software. Toda la preparación de datos se realizó mediante el uso de R (versión 3.0.2). El análisis PK de la población se realizó mediante el uso del software NONMEM, versión 7.3. El NONMEM se ejecutó en un sistema operativo Windows 8.1 mediante el uso del compilador Fortran gfortran versión 4.6.0. Los gráficos de diagnóstico, los análisis exploratorios y el procesamiento posterior de las salidas NONMEM se realizaron mediante el uso de R y Xpose (versión 4.3).

Características de los sujetos Un total de 89 sujetos se incluyeron en el análisis. La edad promedio fue de 33,8 años, el peso promedio fue de 72,5 kg y el IMC promedio fue de 24,6 (mg/kg²). Hubo 26 mujeres y 60 hombres en el estudio. La mayoría de los sujetos eran blancos (70 %) y solo el 30 % eran negros o afroamericanos.

Modelo final de PK poblacional. Se encontró que la edad afectaba significativamente a k_{12} y que el IMC afectaba significativamente a k_{a2} . Los modelos de covariables usados para la EDAD y el IMC fueron:

$$k_{12} = \theta_{k_{12}} \cdot e^{(-\text{Edad} \cdot \theta_{\text{Edad}})} \quad (\text{Ecuación 3})$$

$$k_{a2} = \theta_{k_{a2}} \cdot e^{-(\text{BMI} - 24.64) \cdot \theta_{\text{BMI}}} \quad (\text{Ecuación 4})$$

donde 24,64 representa el valor medio de IMC en el estudio.

En general, no hubo sesgo aparente en los gráficos de validez de ajuste, lo que sugiere que el modelo final de PK poblacional fue adecuado para describir el ciclo de la concentración en el tiempo de la buprenorfina en plasma.

La adecuación del modelo final se evaluó mediante el uso del método VPC. Se simularon 200 réplicas del conjunto de datos original basado en el modelo final de PK poblacional, y la distribución de los datos simulados se resumió en cada punto de tiempo por la mediana y el intervalo de predicción del 90 % (delineado por los percentiles 5 y 95). La concordancia entre las observaciones y los datos simulados (medianas e intervalos de predicción del 90 %) se evaluó gráficamente seguido de la normalización por la dosis para presentar todos los datos en un mismo gráfico.

El método VPC para el tratamiento previo de SUBUTEX® y para el tratamiento de la Formulación D muestra que el modelo general de PK poblacional que analiza el curso de tiempo de la buprenorfina después del período de inducción de SUBUTEX® y después de las inyecciones SC repetidas de la Formulación D funcionó bien. Además, la variabilidad en los datos fue bien descrita por el modelo, aunque ligeramente sobreestimada para la Formulación D. En conjunto, los gráficos de validez de ajuste y VPC indicaron que el modelo de PK poblacional describió adecuadamente los datos observados.

La selección de dosis e impacto de las dosis omitidas de la Formulación D. Los ciclos de tiempo predichos de μ ORO para las inyecciones SC repetidas de la Formulación D a 50 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg revelan que se lograría un μ ORO mayor del 70 % justo después de la primera dosis de 300 mg de la Formulación D. Este nivel se mantiene durante el tratamiento crónico. El nivel del μ ORO objetivo también puede alcanzarse con la dosis de 200 mg. Sin embargo, a esta dosis, el μ ORO esperado no alcanzará el nivel efectivo durante el primer mes de tratamiento. En conjunto, estos hallazgos soportan la elección de 300 mg como dosis inicial para el tratamiento de la dependencia de opioides.

Los resultados de las simulaciones realizadas para evaluar el impacto potencial del descanso de fármacos encontraron que en el caso de dosis repetidas de 300 mg, los niveles pronosticados de μ ORO después de descanso de dos semanas se mantuvieron consistentemente por encima del 80 %, lo que sugiere que la probabilidad de falta de eficacia con la Formulación D en estas circunstancias es extremadamente baja.

El objetivo de este análisis fue desarrollar un enfoque basado en modelos para caracterizar el PK poblacional de buprenorfina después de múltiples inyecciones SC de dosis de 50 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg de la Formulación D en sujetos dependientes de opioides en búsqueda de tratamiento que fueron reclutados y más tarde se estabilizó en una tableta sublingual de buprenorfina (SUBUTEX®) dosis de 8 mg, 12 mg, 14 mg o 24 mg antes de la transferencia. El objetivo secundario fue definir la justificación de la selección de la dosis clínica y evaluar el impacto de las dosis omitidas en el nivel esperado de eficacia de la Formulación D.

El análisis del perfil PK de buprenorfina después de la administración de la Formulación D reveló un perfil de absorción complejo y múltiples fases, con concentraciones en plasma de buprenorfina sostenidas durante el intervalo de dosificación. Estas características distintivas de la PK de la buprenorfina requirieron el desarrollo de un modelo complejo de PK que justifica estos procesos de absorción asociados con la Formulación D en la circulación sistémica.

El tiempo medio de tránsito (definido como el número de compartimientos de tránsito/kkl) asociado con la liberación lenta de buprenorfina de la Formulación D podría estimarse en ~5,5 semanas, que es la razón probable de la forma curvilínea del perfil de concentración en plasma-tiempo. Los resultados del análisis confirmaron las predicciones anteriores de exposiciones de buprenorfina al plasma después de inyecciones SC repetidas de la Formulación D a las dosis de 50 mg a 300 mg generadas previamente mediante el uso de datos de PK de dosis única. Nasser y otros, Clin. Pharmacokinet, 53(9):813-824 (2014).

Los resultados del modelo indicaron que un modelo de PK lineal e invariante en el tiempo es apropiado para caracterizar la PK de buprenorfina y para predecir la exposición esperada en diferentes regímenes de dosificación. El análisis de covariables proporcionó información importante sobre el proceso de absorción de la buprenorfina. El IMC se identificó como una covariable estadísticamente significativa que afecta el proceso de absorción de la Formulación D. Los pacientes con IMC más pequeño mostraron una velocidad más alta del proceso de absorción asociado con el suministro de buprenorfina de la Formulación D (ka_2). Sin embargo, la velocidad de absorción inmediata (ka_1) no se vio afectada por el IMC. Por esta razón, el valor de $C_{máx}$ de la buprenorfina permaneció sustancialmente invariable con respecto a los valores de IMC. El proceso de absorción de la administración sublingual de SUBUTEX® se vio afectado por la edad. La velocidad de absorción del sitio sublingual a la circulación sistémica (k_{12}) disminuyó con el aumento de la edad.

Se reconoce que la eficacia de un tratamiento con buprenorfina para la dependencia de opioides está asociada con el μ ORO. En Greenwald y otros, *Neuropsychopharmacology*, 28:2000-2009 (2003), se desarrolló un modelo de población PK/ μ ORO mediante el uso de datos recolectados de la PK de buprenorfina y de μ ORO en 15 sujetos dependientes de heroína (5 sujetos que recibieron dosis diarias de buprenorfina en tabletas de 32 mg, 16 mg o 2 mg, o placebo, y 10 sujetos que recibieron una dosis diaria de buprenorfina en tabletas de 16 mg). Este estudio caracterizó la relación entre las concentraciones en plasma de buprenorfina, μ ORO y el bloqueo de los efectos del agonista opioide. Se estableció un modelo de efecto máximo saturable ($E_{máx}$) entre los niveles en plasma de buprenorfina y μ ORO. Este modelo mostró una relación lineal entre μ ORO hasta la ocupación deseada del receptor del 70 % y las concentraciones de buprenorfina hasta aproximadamente 2 ng/ml. A concentraciones de buprenorfina superiores a 2 ng/ml, se produjo saturación en μ ORO, donde un aumento de 4,5 veces en las concentraciones de buprenorfina observadas dio como resultado μ ORO observado entre 70 % y menos del 90 %. Por tanto, una vez que μ ORO se satura, no se espera que un incremento en las dosis ejerzan ningún efecto apreciable. Se estableció una correlación lineal entre la eficacia clínica de la buprenorfina (supresión de la abstinencia y el bloqueo de los efectos subjetivos del agonista de hidromorfona) y μ ORO.

Este modelo PK/ μ ORO anterior [Nasser y otros, *Clin. Pharmacokinetics*, 53(9):813-824 (2014)] junto con el presente modelo de PK poblacional se usaron para realizar simulaciones y predecir μ ORO después de inyecciones SC repetidas de la Formulación D que contiene buprenorfina a dosis de 50 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg. Los resultados de las simulaciones proporcionaron criterios cuantitativos para la selección de dosis clínica para el desarrollo clínico de la Formulación D de la fase tardía: se encontró que la dosis de 300 mg cada 28 días era adecuada para lograr una exposición efectiva inmediatamente después de la primera inyección SC y para mantener un nivel efectivo de exposición durante el tratamiento crónico. Además, los resultados de las simulaciones realizadas para evaluar el impacto potencial del descanso en la ingesta de fármacos indicaron que en el caso inesperado de una o dos semanas de descanso, el nivel de μ ORO permaneció constantemente por encima del 80 % para dosis repetidas de 300 mg. Este hallazgo indica que no se puede esperar una pérdida significativa de la eficacia de la Formulación D en estas circunstancias inesperadas.

REIVINDICACIONES

1. Buprenorfina para su uso en un método para tratar el trastorno por uso de opioides en un ser humano que lo necesite, que comprende las etapas de:
- 5 (a) administrar una primera composición que comprende una dosis de 280 mg a 320 mg de buprenorfina al ser humano una vez al mes mediante inyección durante dos meses; y posteriormente
(b) administrar una segunda composición que comprende una dosis de 80 mg a 120 mg de buprenorfina al ser humano una vez al mes mediante inyección mensual a partir de entonces;
para tratar el trastorno por uso de opioides.
- 10 2. Buprenorfina para su uso en el método de la Reivindicación 1, en donde la primera composición comprende 300 mg de buprenorfina, y la segunda composición comprende 100 mg de buprenorfina.
- 15 3. Buprenorfina para su uso en el método de la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, en donde la buprenorfina tiene forma de una base libre.
4. Buprenorfina para su uso en el método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el método produce una concentración promedio de buprenorfina de 2 ng/ml a 4 ng/ml en el ser humano, preferentemente en donde la concentración es la concentración en plasma.
- 20 5. Buprenorfina para su uso en el método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el método produce una concentración promedio de buprenorfina de 3 ng/ml a 4 ng/ml en el ser humano, preferentemente en donde la concentración es la concentración en plasma.
- 25 6. Buprenorfina para su uso en el método de la Reivindicación 4 o la Reivindicación 5, en donde la concentración promedio de buprenorfina se logra dentro de un mes después de la primera inyección.
- 30 7. Buprenorfina para su uso en el método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde el método produce una ocupación del receptor opioide μ , μ ORO medido por un modelo de efecto máximo de la Ecuación 1, de al menos 70 %,
$$\mu\text{ORO} = \frac{E_{\text{máx}} \cdot C_p}{EC_{50} + C_p} \quad (\text{Ecuación 1})$$
en donde C_p es la concentración en plasma de buprenorfina, $E_{\text{máx}}$ es máximo μ ORO y EC_{50} es la concentración en plasma de buprenorfina esperada para alcanzar el 50 % de $E_{\text{máx}}$.
- 35 8. Buprenorfina para su uso en el método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde la inyección es una inyección subcutánea.
- 40 9. Buprenorfina para su uso en el método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde un mes es de 28 días a 31 días.
10. Buprenorfina para su uso en el método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde un mes es 28 días.
- 45 11. Buprenorfina para su uso en el método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde el método para tratar el trastorno por uso de opioides es un método para suprimir los signos y síntomas de abstinencia de opioides.
- 50 12. Buprenorfina para su uso en el método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en donde la primera composición y la segunda composición comprenden cada una:
(i) 18 % en peso de buprenorfina en la forma de base libre;
(ii) 32 % en peso de un copolímero poli(DL-lactida-co-glicólido) 50:50 que tiene un peso molecular promedio de 5000 Daltons a 25 000 Daltons; y
(iii) 50 % en peso de N-metil-2-pirrolidona.
- 55 13. Buprenorfina para su uso en el método de la reivindicación 12, en donde el ser humano se trata con buprenorfina administrada por vía sublingual en una dosis de 8 mg a 24 mg antes de administrar la primera composición.
- 60 14. Buprenorfina para su uso en el método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en donde la primera composición y la segunda composición comprenden cada una:
(i) 14 % en peso a 22 % en peso de buprenorfina en la forma de base libre;
(ii) 22 % en peso a 42 % en peso de un copolímero poli(DL-lactida-co-glicólido) 50:50 a 80:20 que tiene un peso molecular promedio de 5000 Daltons a 30 000 Daltons; y
(iii) 40 % en peso a 60 % en peso de N-metil-2-pirrolidona.
- 65

15. Buprenorfina para su uso en el método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en donde la primera composición y la segunda composición comprenden cada una:
- 5 (i) 10 % en peso a 30 % en peso de buprenorfina en la forma de base libre;
(ii) 10 % en peso a 60 % en peso de un copolímero poli(DL-lactida-co-glicólido) 50:50 a 95:5 con un peso molecular promedio de 5000 Daltons a 40 000 Daltons; y
(iii) 30 % en peso a 70 % en peso de N-metil-2-pirrolidona.
16. Buprenorfina para su uso en el método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en donde la primera composición y la segunda composición comprenden cada una:
- 10 (i) al menos un polímero termoplástico biodegradable;
(ii) al menos un líquido orgánico que comprende una amida, un éster, un carbonato, una cetona, una lactama, un éter, un sulfonilo o sus combinaciones; y
(iii) la buprenorfina en la forma de una base libre o sal farmacéuticamente aceptable.