

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 2579875 DAL TITOLO:
"COMPOSIZIONI COMPREDENTI BUPRENORFINA"

DEPOSITATA IL:

*** **

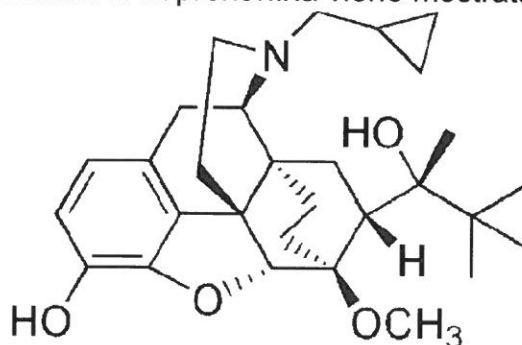
Campo dell'invenzione

Questa descrizione riguarda un sistema di rilascio a rilascio prolungato di buprenorfina per il trattamento di condizioni migliorate da composti della buprenorfina. Il sistema di rilascio a rilascio prolungato comprende una composizione fluida comprendente una sospensione di buprenorfina, di un suo metabolita, o di un suo profarmaco.

Sfondo dell'invenzione

La buprenorfina è nota anche come (2S)-2-[-(-)-(5R,6R,7R,14S)-9 α -ciclopropilmetil-4,5-epossi-6,14-etano-3-idrossi-6-metossimorfinan-7-il]-3,3-dimetilbutan-2-olo ed è commercializzata con i marchi registrati SUBUTEX^(TM) e SUBOXONE^(TM) per il sollievo della dipendenza da oppioidi.

La struttura chimica di buprenorfina viene mostrata nella formula (1).



Formula (1)

Buprenorfina viene il più frequentemente utilizzata per trattare sintomi derivanti dalla dipendenza da oppioidi e per il sollievo a lungo termine dal dolore.

Attualmente, i prodotti commerciali per la dipendenza da oppioidi sono SUBUTEX^(TM) e SUBOXONE^(TM) commercializzati da RB Pharma Inc. Questi prodotti sono in una formulazione in compresse e sono intesi rilasciare livelli terapeutici di buprenorfina per periodi di tempo brevi fino a diverse ore e vengono tipicamente assunti per via buccale o per via sublinguale. Tuttavia, è necessario che il paziente integri questa dose ad intervalli regolari, e spesso vi sono problemi di deviazione in pazienti con un problema di dipendenza da oppioidi. Vi è quindi la necessità di un metodo di somministrazione di buprenorfina per periodi più lunghi, non deviabile, che liberi una dose costante ed efficace del principio attivo al paziente nell'arco di fino a 30 giorni, e che non risulti in un accumulo indesiderato di principio attivo residuo nel metabolismo del paziente.

Nell'industria farmaceutica vengono impiegati vari metodi di rilascio prolungato, per esempio sistemi quali barrette solide, biodegradabili, o serbatoi non degradabili. Questi, tuttavia, richiedono tipicamente l'impianto chirurgico e, inoltre, per i sistemi di rilascio non degradabili, è necessario un secondo intervento chirurgico per rimuovere il serbatoio vuoto.

WO 2007/103185 A2 mostra forme di dosaggio comprendenti sospensioni di buprenorfina che rilasciano il farmaco entro sei giorni.

Vi è una continua necessità di sviluppare prodotti che forniscano una biodisponibilità aumentata di buprenorfina. In particolare, vi è la necessità di sviluppare formulazioni a rilascio prolungato di buprenorfina che non soffrano di bassa biodisponibilità, di scarsa cinetica di rilascio, di tossicità al sito di iniezione, di iniezioni di volumi relativamente grandi e, in modo sconveniente, di una durata di rilascio breve.

Riassunto dell'invenzione

La presente invenzione è diretta ad un sistema di rilascio a rilascio prolungato di buprenorfina in grado di rilasciare buprenorfina, un suo metabolita, o un suo profarmaco per una durata da circa 7 giorni a circa 1 mese. Il sistema di rilascio a rilascio prolungato di buprenorfina comprende una composizione fluida per il rilascio prolungato di buprenorfina, come definito dalle rivendicazioni. Il sistema di rilascio a rilascio prolungato di buprenorfina fornisce profili di rilascio di almeno 7 giorni e fino a 30 giorni caratterizzati da una biodisponibilità eccezionalmente elevata e da un rischio minimo di danno tissutale permanente e tipicamente da nessun rischio di necrosi muscolare.

Sorprendentemente, è stato trovato che un tale sistema di rilascio a rilascio prolungato è ottenuto con una composizione comprendente una sospensione di buprenorfina in acqua, in cui la buprenorfina è in forma particellare.

Conseguentemente, viene qui fornita, secondo la prima forma di realizzazione della presente invenzione, una composizione comprendente:

- una sospensione del 5%-20% in peso di buprenorfina in acqua; e,
- un polimero di polietilenglicole (PEG) ed un tensioattivo non ionico scelto nel gruppo composto da Tween 20, Tween 80, polossameri e fosfolipidi,

in cui:

- la buprenorfina è presente in forma di base libera (non protonata); la buprenorfina è in forma particellare con una granulometria media inferiore a 50 micrometri;

e,

- la composizione non comprende un polimero di polilattide o poliglicolide o una loro miscela.

Preferibilmente, la granulometria media della buprenorfina nella composizione come descritta precedentemente è inferiore a 40 μm .

In modo specialmente preferibile, la granulometria media della buprenorfina nella composizione come descritta precedentemente è inferiore a 20 μm , più specialmente preferibilmente inferiore a 10 μm .

La composizione come descritta precedentemente comprende buprenorfina presente in forma di base libera (non protonata).

In ancora un'ulteriore forma di realizzazione, il PEG ha un MW da 1000 a 10.000.

In ancora un'ulteriore forma di realizzazione, viene qui fornita una composizione in cui il tensioattivo è preferibilmente uno tra Tween 20 e Tween 80 oppure entrambi.

In ancora un'ulteriore forma di realizzazione, viene qui fornita una composizione secondo qualsiasi rivendicazione precedente comprendente inoltre sali o zuccheri farmaceuticamente accettabili per regolare la tonicità della composizione, e/o conservanti, preferibilmente scelti nel gruppo composto da metilparabene, propilparabene ed alcol benzilico.

In una seconda forma di realizzazione della presente invenzione, viene qui fornito l'uso della composizione secondo la prima forma di realizzazione in un metodo di trattamento di un paziente per la dipendenza da oppioidi o per il sollievo dal dolore comprendente la somministrazione per via parenterale e per via extravascolare della suddetta composizione.

Preferibilmente, il metodo secondo la seconda forma di realizzazione fornisce un trattamento per la dipendenza da oppioidi o sollievo dal dolore per un periodo di almeno 7 giorni.

Preferibilmente, il metodo secondo la seconda forma di realizzazione fornisce un trattamento per la dipendenza da oppioidi o sollievo dal dolore per un periodo di non oltre 30 giorni.

In una particolare preferenza, il metodo per trattare un paziente secondo la seconda forma di realizzazione fornisce un trattamento per la dipendenza da oppioidi o sollievo dal dolore per un periodo di almeno 7 giorni e di non oltre 28 giorni.

In modo ulteriormente preferito, il metodo di trattamento secondo la seconda forma di realizzazione fornisce un trattamento per la dipendenza da oppioidi o sollievo dal dolore per un periodo di almeno 10 giorni e di non oltre 17 giorni.

In un'ulteriore preferenza della seconda forma di realizzazione dell'invenzione, viene qui fornito un metodo di trattamento di un paziente comprendente un regime di dosaggio di una dose iniziale più dosaggi di proseguimento ad un intervallo di tempo regolare tra 7 e 30 giorni.

In una preferenza ancora ulteriore della seconda forma di realizzazione dell'invenzione, viene qui fornito un metodo come sostanzialmente descritto precedentemente che libera un dosaggio terapeuticamente efficace di buprenorfina, di un suo metabolita, o di un suo profarmaco da circa 0,1 a circa 10 milligrammi (mg) o da circa 1 a circa 8 milligrammi (mg) al giorno.

In una preferenza ancora ulteriore della seconda forma di realizzazione dell'invenzione, viene qui fornito un metodo come sostanzialmente descritto precedentemente in cui il dosaggio raggiunge un livello terapeuticamente efficace di buprenorfina, di un suo metabolita, o di un suo profarmaco, entro circa un giorno dopo la somministrazione della composizione; ed in cui il dosaggio terapeuticamente efficace di buprenorfina, di un suo metabolita, o di un suo profarmaco viene rilasciato

per almeno circa 7 giorni dopo la somministrazione della composizione, o per almeno circa 30 giorni dopo la somministrazione della composizione.

In una terza forma di realizzazione della presente invenzione, viene qui fornito un metodo per formare una composizione secondo la prima forma di realizzazione dell'invenzione comprendente i passaggi di:

- (a) miscelare l'acqua con qualsiasi eventuale componente ulteriore
- (b) aggiungere l'agonista oppioide insieme ad un mezzo di macinazione
- (c) macinare la sospensione fino a che si ottiene la granulometria richiesta.

In un metodo preferito secondo la terza forma di realizzazione della presente invenzione, il metodo comprende inoltre il procedimento di sterilizzare la composizione in fase terminale, il quale procedimento comprende i passaggi di:

- (a) inserire la composizione in fiale o ampolle farmaceuticamente accettabili e sigillare propriamente le fiale o le ampolle.
- (b) sterilizzare in fase terminale le fiale o le ampolle mediante autoclavaggio o irradiazione (fascio gamma o elettronico).

Esempi

Nonostante che gli intervalli numerici ed i parametri che espongono l'ampio ambito dell'invenzione siano approssimazioni, i valori numerici esposti negli esempi specifici sono riportati nella maniera più precisa possibile. Qualsiasi valore numerico, tuttavia, contiene insitamente certi errori risultanti necessariamente dalla deviazione standard trovata nelle loro rispettive misurazioni di prova.

Studi in ratti

Procedure sperimentali. Tutti gli studi preclinici in ratti sono stati condotti in ratti Sprague-Dawley. A cinque ratti per prodotto in esame per istante sono stati iniettati per via intramuscolare o per via sottocutanea sotto anestesia totale nel

regione dorso-toracica (DT) approssimativamente 200 mg del prodotto in esame, descritto sopra.

Durante il corso dello studio, gli animali sono stati osservati per manifesta tossicità ed è stata osservata e registrata qualsiasi anormalità esistente al sito di prova, compresi rossore, sanguinamento, rigonfiamento, versamento, formazione di lividi ed espulsione del prodotto in esame nel sito di iniezione. Inoltre, i pesi delle iniezioni sono stati registrati alla somministrazione ed i pesi corporei sono stati misurati e registrati alla somministrazione ed al termine. A momenti scelti, cinque ratti per prodotto in esame sono stati anestetizzati e dissanguati (circa 5 ml) attraverso puntura cardiaca. Il sangue è stato raccolto in provette con acido etilendiamminotetracetico sale di potassio etichettate. Il sangue è stato centrifugato per 10 minuti a 3000 giri/min. La frazione plasmatica è stata trasferita in provette da coltura di plastica da 5 ml etichettate e conservati a -86°C. I campioni di plasma di ratto sono stati analizzati per la concentrazione di buprenorfina utilizzando una procedura descritta sotto. Dopo il prelievo di sangue, il ratto è stato sacrificato in una camera con biossido di carbonio. Il sito di iniezione è stato aperto con un taglio ed il residuo di farmaco ed i tessuti circostanti sono stati rimossi con attenzione e posti in una fiala di scintillazione. Le fiale sono state conservate a -20°C fino all'analisi. Il residuo di farmaco/tessuto recuperato è stato analizzato per il contenuto di buprenorfina utilizzando il metodo di analisi dell'impianto descritto sotto.

Analisi di buprenorfina in campioni di plasma di ratto

Questa procedura era basata su quella descritta da Li-Heng Pao et al., Journal of Chromatography B, 746(2000), 241-247.

La cromatografia liquida a pressione elevata aveva le seguenti condizioni: fase mobile: acetonitrile/tampone acetato di sodio 5 mM (pH 3,75) 80/20; velocità di

flusso: 1,2 ml/min; temperatura dell'autocampionatore: temperatura ambiente; temperatura della colonna: 25°C; rilevamento: fluorescenza (eccitazione a 215 nm ed emissione a 355 nm); tempo totale della corsa: 14 minuti; volume di iniezione: 50 µl; colonna: Phenomenex Luna Silice (2) 250 x 4,6 mm, 5 µm; conservazione della colonna: acetonitrile al 100%; tempo approssimativo di ritenzione per buprenorfina e per lo standard interno: 7,9 minuti e 8,7 minuti.

Procedura di estrazione/analisi dell'impianto

Alle fiale contenenti il residuo di farmaco/tessuto recuperato, sono stati aggiunti esattamente 10 ml di soluzione di dissoluzione della formulazione [acetonitrile/acido acetico glaciale/acqua 90/5/5]. Le fiale sono state quindi agitate a circa 200 giri/min a temperatura ambiente su un agitatore orbitale per almeno 2 ore. Le fiale sono state quindi centrifugate a 2500 giri/min per 10 minuti. Dopo la centrifugazione, le fiale sono state rimosse con attenzione dalla centrifuga. Una porzione del surnatante dalla fiala è stata trasferita in una fiala da HPLC e, se necessario, la soluzione trasferita nella fiala è stata diluita ulteriormente utilizzando la soluzione di dissoluzione della formulazione ad una concentrazione adatta per l'analisi HPLC.

La cromatografia liquida a pressione elevata aveva le seguenti condizioni: fase mobile A: acido ottansolfonico sale di sodio allo 0,065% ed acido trifluoroacetico allo 0,1% in acqua; fase mobile B: acetonitrile/acido ottansolfonico sale di sodio allo 0,065% 90/10 ed acido trifluoroacetico allo 0,1% in acqua; velocità di flusso: 1,0 ml/min; temperatura dell'autocampionatore: temperatura ambiente; temperatura della colonna: 30°C; rilevamento: 285 nm (UV); tempo totale della corsa: 21 minuti; volume di iniezione: 20 µl; colonna: Phenomenex Luna C18 250 x 4,6 mm, 5 µm;

conservazione della colonna: acetonitrile/acqua 70/30; ciascun campione fatto correre secondo il seguente programma di gradiente:

Tempo	Fase mobile A	Fase mobile B
0	100%	0%
2	100%	0%
16	20%	80%
18	0%	100%
20	100%	0%
21	100%	0%

Tempo approssimativo di ritenzione della buprenorfina: 15,4 minuti.

La preparazione della soluzione dello standard è come segue: una soluzione stock di standard è stata preparata sciogliendo approssimativamente 10 mg di buprenorfina in 10 ml di soluzione di dissoluzione della formulazione [acetonitrile/acido acetico glaciale/acqua 90/5/5]/H₂O 1:1. Una serie di standard variabile da 40 ppm a 500 ppm è stata diluita con acqua dalla soluzione stock di standard.

Studi in cani

Procedure sperimentali. Tutti gli studi preclinici in cani sono stati condotti in Beagle maschi con peso corporeo nell'intervallo da 8 a 12 kg. A sei cani per gruppo è stata iniettata per via sottocutanea nella regione dorso-toracica o per via intramuscolare nelle zampe posteriori una dose equivalente di buprenorfina di 60 mg per cane. Dosi di iniezione esatte sono state ottenute pesando la siringa per l'iniezione prima e dopo ciascuna iniezione. Dopo l'iniezione, i cani sono stati dissanguati periodicamente attraverso la vena giugulare in provette con EDTA. I campioni di plasma sono stati quindi derivati e conservati in un congelatore a -80°C

fino all'analisi. I cani sono stati pesati una volta al giorno ai momenti del prelievo di sangue. I siti di prova sono stati valutati per qualsiasi anormalità compresi rossore, sanguinamento, rigonfiamento, versamento, formazione di lividi, ed espulsione di TA nei giorni del prelievo di sangue. I cani sono stati osservati anche dopo la somministrazione per segni di manifesta tossicità per tutto l'intero periodo di studio.

Analisi della buprenorfina in campioni di plasma di cane

Studi su campioni di plasma dai cani sono stati analizzati per i livelli di buprenorfina e di norbuprenorfina utilizzando un metodo LC-MS-MS attraverso un laboratorio di servizi analitici a contratto. Il metodo è stato sviluppato e validato dal laboratorio di servizi a contratto. Era un metodo proprietario che impiegava un passaggio di estrazione liquido-liquido seguito da analisi LC-MS-MS.

1. Preparazione di una sospensione acquosa della base libera di buprenorfina

Esattamente 3,0 g di PEG3350, 0,2 g di Tween 80, e 0,9 g di cloruro di sodio sono stati pesati in un pallone da 100 ml tarato. È stata aggiunta acqua per sciogliere e portare il volume a 100 ml. Un'aliquota di 17,6 g di questa soluzione acquosa è stata trasferita ad un barattolo di vetro da 60 ml, la base libera di buprenorfina (2,4 g) è stata quindi pesata nel barattolo. Nel barattolo sono state inoltre poste circa 20 sfere per macinazione Burundum della dimensione di mezzo pollice. Il barattolo è stato chiuso con un coperchio e quindi posto su un giragiare per ruotare a 60 giri/min a temperatura ambiente per 24 ore. La sospensione di buprenorfina è stata quindi inserita in fiale di vetro da 1 ml. Le fiale riempite sono state sigillate ed autoclavate a 121°C per 15 minuti. La granulometria media della base libera di buprenorfina [d(0,5)] è stata misurata essere 8,3 μ mediante l'analizzatore di granulometria Malvern Mastersizer 2000.

2. Iniezione sottocutanea di sospensione acquosa della base libera di buprenorfina micronizzata in ratti

Formulazione: sospensione di base libera di buprenorfina al 10% in soluzione acquosa di PEG3350 al 3% e Tween 80 allo 0,2%, micronizzata, iniezione sottocutanea di 0,2 ml di formulazione per ratto (20 mg di bup per ratto) (granulometria 3,7 μ).

Risultati

Tabella 1. rilascio di buprenorfina in base all'analisi dell'impianto

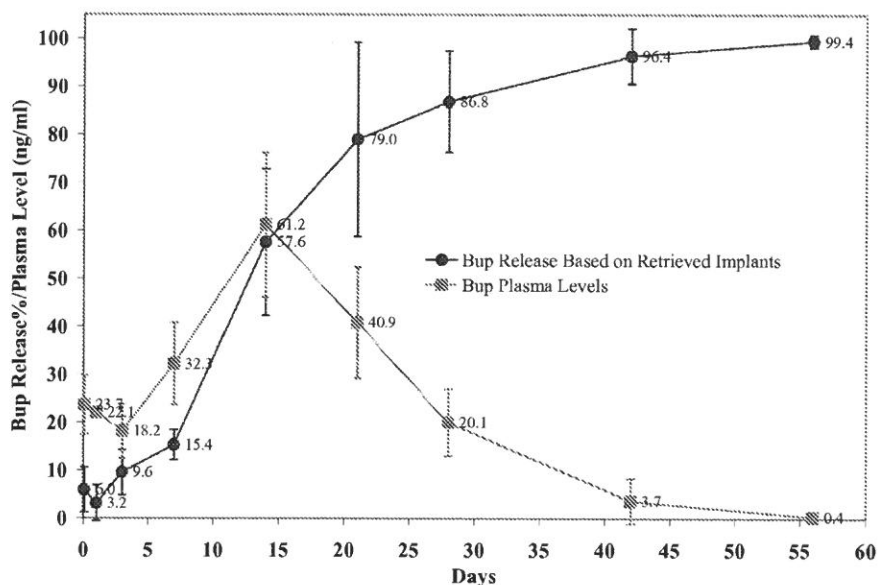
recuperato		
Tempo (giorno)	Bup rilasciata %	DS
0,083333	6,0	4,7
1	3,2	3,7
3	9,6	4,7
7	15,4	3,1
14	57,6	15,2
21	79,0	20,2
28	86,8	10,6
42	96,4	5,8
56	99,4	1,3

Tabella 2. Livelli plasmatici di buprenorfina

Tempo (giorno)	Livello di bup (ng/ml)	DS
0,083333	23,7	6,2
1	22,1	1,1
3	18,2	5,7

Tempo (giorno)	Livello di bup (ng/ml)	DS
7	32,3	8,5
14	61,2	15,0
21	40,9	11,7
28	20,1	6,9
42	3,7	4,7
56	0,4	0,8

Figure 1. Buprenorphine release and plasma levels after SC injection of buprenorphine free base aqueous suspension in rats



[“Figure 1. Buprenorphine release and plasma levels after SC injection of buprenorphine free base aqueous suspension in rats” = Figura 1. Rilascio e livelli plasmatici di buprenorfina dopo iniezione s.c. di sospensione di base libera di buprenorfina in ratti;

“Bup release based on retrieved implants” = Rilascio di bup in base agli impianti recuperati;

“Bup plasma levels” = Livelli plasmatici di bup;

“Bup release%/Plasma level” = Rilascio di bup %/Livello plasmatico;

“Days” = Giorni]

3. Iniezione intramuscolare di una sospensione acquosa della base libera di buprenorfina micronizzata in ratti

Formulazione: sospensione di base libera di buprenorfina al 13,3% in PEG3350 al 3%, Tween 80 allo 0,2%, e soluzione acquosa di cloruro di sodio allo 0,9%, micronizzata, iniezione intramuscolare di 0,15 ml di formulazione per ratto (20 mg di bup per ratto) (granulometria 10,5 μ).

Risultati

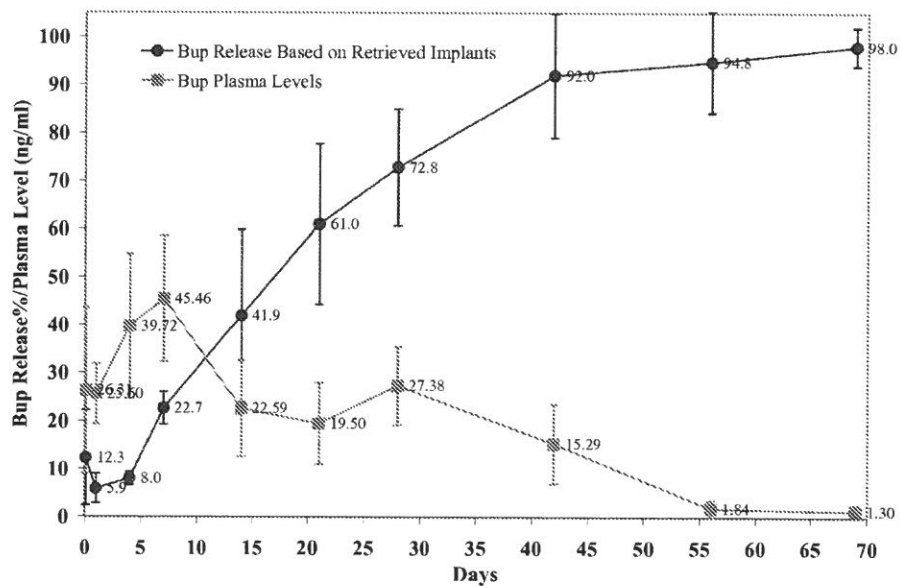
Tabella 3. Rilascio di buprenorfina in base all'analisi dell'impianto

recuperato		
Tempo (giorno)	Bup rilasciata %	DS
0,083333	12,3	9,9
1	5,9	3,1
4	8,0	1,3
7	22,7	3,4
14	41,9	18,0
21	61,0	16,7
28	72,8	12,2
42	92,0	13,0
56	94,8	10,5
69	98,0	4,0

Tabella 4. Livelli plasmatici di buprenorfina

Tempo (giorno)	Livello di bup (ng/ml)	DS
0,083333	26,3	17,2
1	25,6	6,3
4	39,7	15,1
7	45,5	13,2
14	22,6	10,0
21	19,5	8,5
28	27,4	8,2
42	15,3	8,3
56	1,8	1,7
69	1,3	1,2

Figure 2. Buprenorphine release and plasma levels after IM injection of buprenorphine free base aqueous suspension in rats



[“Figure 2. Buprenorphine release and plasma levels after IM injection of buprenorphine free base aqueous suspension in rats = Figura 2. Rilascio e livelli

plasmatici di buprenorfina dopo iniezione i.m. di sospensione di base libera di buprenorfina in ratti;

“Bup release based on retrieved implants” = Rilascio di bup in base agli impianti recuperati

“Bup plasma levels” = Livelli plasmatici di bup

“Bup release%/Plasma level” = Rilascio di bup %/Livello plasmatico

“Days” = Giorni]

4. Iniezione sottocutanea di sospensioni acquose di base libera di buprenorfina micronizzata/con granulometria più grande così come di una sospensione di cloridrato di buprenorfina in ratti) (granulometria del gruppo I = 4,7 μ , del gruppo II = 40,3 μ)

Formulazione:

Gruppo I: sospensione di base libera di buprenorfina al 10% in Tween 80 allo 0,2% e soluzione acquosa di cloruro di sodio allo 0,9%, micronizzata, iniezione sottocutanea di 0,20 ml di formulazione per ratto (20 mg di bup per ratto).

Gruppo II: sospensione di base libera di buprenorfina al 10% in Tween 80 allo 0,2% e soluzione acquosa di cloruro di sodio allo 0,9%, iniezione sottocutanea di 0,20 ml di formulazione per ratto (20 mg di bup per ratto).

Gruppo III: sospensione di cloridrato di buprenorfina al 10% in Tween 80 allo 0,2% e soluzione acquosa di cloruro di sodio allo 0,9%, micronizzato, iniezione sottocutanea di 0,20 ml di formulazione per ratto (20 mg di bup per ratto).

Risultati

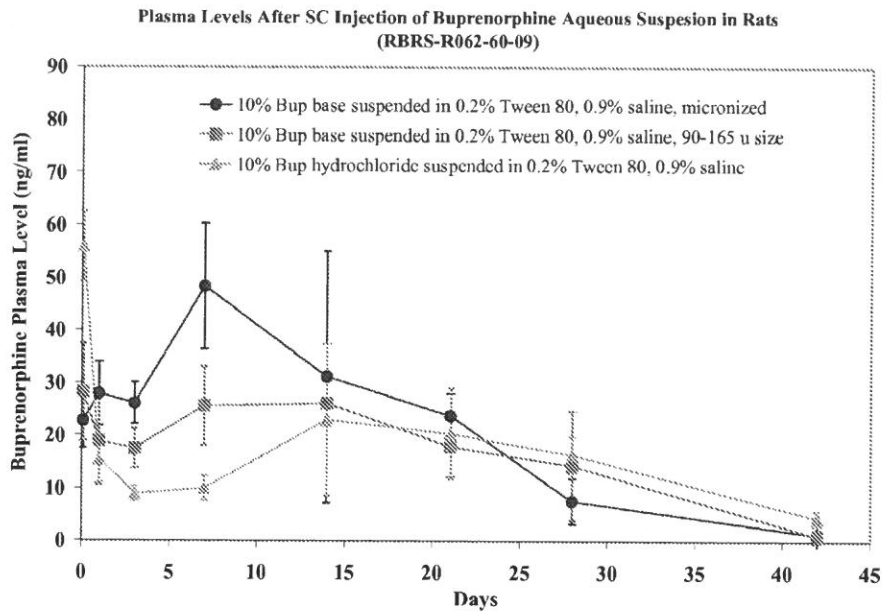
Tabella 5. Rilascio di buprenorfina in base alle analisi dell'impianto

recuperato

Tempo (giorno)	Gruppo I	DS	Gruppo II	DS	Gruppo III	DS
0,083333	0,1	4,5	19,6	7,8	13,9	8,5
1	3,9	2,1	1,4	18,6	41,4	3,7
3	5,1	1,2	15,4	31,4	20,1	10,3
7	20,5	4,4	2,6	10,4	26,3	5,4
14	49,5	18,0	37,7	33,5	36,7	8,7
21	75,0	17,1	55,9	31,2	49,6	15,5
28	93,8	6,6	78,5	22,3	70,7	16,6
42	99,9	0,1	96,6	2,1	77,0	21,8

Tabella 6. Livelli plasmatici di buprenorfina

Tempo (giorno)	Gruppo I	DS	Gruppo II	DS	Gruppo III	DS
0,083333	22,7	5,1	28,2	9,2	55,9	6,6
1	27,9	6,1	18,9	8,3	15,4	4,3
3	26,1	3,9	17,5	3,7	8,9	1,4
7	48,3	11,9	25,6	7,5	9,9	2,3
14	31,1	23,9	26,1	4,4	23,0	14,4
21	23,7	4,2	17,9	5,7	20,3	8,7
28	7,6	4,3	14,3	10,4	16,4	3,4
42	1,2	2,7	1,0	1,3	4,3	1,4



["Plasma Levels After SC Injection of Buprenorphine Aqueous Suspension in Rats" = Livelli plasmatici dopo iniezione s.c. di sospensione acquosa di buprenorfina in ratti;

"10% Bup base suspended in 0.2% Tween 80, 0.9% saline, micronized" = Base di buprenorfina al 10% sospesa in Tween 80 allo 0,2%, soluzione salina allo 0,9%, micronizzata;

"10% Bup base suspended in 0.2% Tween 80, 0.9% saline, 90-165 u size" = Base di buprenorfina al 10% sospesa in Tween 80 allo 0,2%, soluzione salina allo 0,9%, dimensione 90-165 μ ;

"10% Bup hydrochloride suspended in 0.2% Tween 80, 0.9% saline" = Cloridrato di buprenorfina al 10% sospeso in Tween 80 allo 0,2%, soluzione salina allo 0,9%;

"Buprenorphine plasma levels" = Livelli plasmatici di buprenorfina;

"Days" = Giorni]

5. Iniezioni sottocutanee ed intramuscolari di sospensione acquosa della base libera di buprenorfina micronizzata in cani)

Formulazione: sospensione al 12% di base libera di buprenorfina in PEG3350 al 3%, Tween 80 allo 0,2%, e soluzione acquosa di cloruro di sodio allo 0,9%, micronizzata, iniezione sottocutanea ed intramuscolare di 0,5 ml di formulazione per cane (60 mg di bup per cane) (granulometria 8,3 μ).

Risultati

Tabella 7. Livelli plasmatici di buprenorfina dopo iniezione s.c. di sospensione di bup (Gruppo III)

Giorno	BDT8	TWL5	SPT8	TAT8	WHV8	XPT8	Media	DS
-4	*	0,156	*	*	*	*		
1 ora	3,44	5,58	13,3	7,66	10,9	5,99	7,81	3,66
2 ore	5,45	8,06	19,6	16,1	16,1	8,4	12,29	5,70
4 ore	6,04	10,1	18,5	19,5	21	9,28	14,07	6,33
8 ore	3,51	11,9	10,6	12,6	16,5	4,25	9,89	5,06
1	6,64	9,2	8,3	11,5	21,9	13,1	11,77	5,47
3	2,84	5,8	10,9	16,1	13,4	9,4	9,74	4,87
7	2,79	4,1	8,62	11	8,93	10,5	7,66	3,41
10	7,07	2,45	6,68	11,5	15,7	12,3	9,28	4,77
14	5,08	1,43	1,82	0,723	0	1,78	1,81	1,75
17	5,2	1,41	1,44	0,362	0,104	0,754	1,55	1,87
20	5,64	1,37	1,16	0,295	*	0,456	1,49	2,10
24	4,4	1,33	0,75	0,272	*	*	1,13	1,68
27	1,63	1,14	0,651	0,176	*	*	0,60	0,67
31	0,13	1,06	0,489	*	*	*	0,28	0,43
38	*	0,968	0,322	*	*	*	0,22	0,39

45	0,389	0,894	0,354				0,27	0,35
52	*	0,767	0,232				0,17	0,31
66	*	0,618	*				0,10	0,25

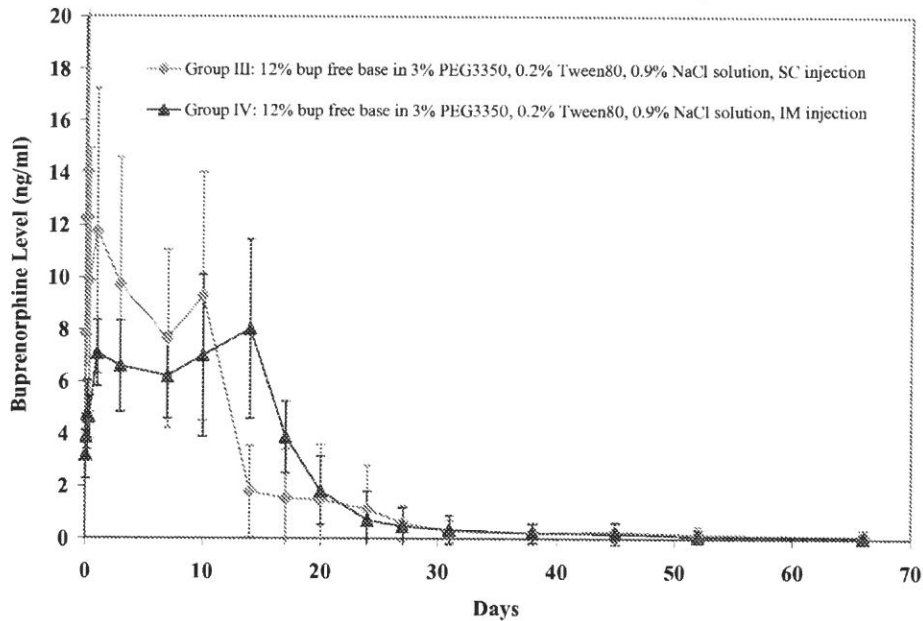
Tabella 8. Livelli plasmatici di buprenorfina dopo iniezione i.m. di
sospensione di bup (Gruppo IV)

Giorno	FLV8	ITV8	TEV8	TQT8	WOT8	YHT8	Media	DS
-4	0,267	*	*	*	2,42	*		
1 ora	2,72	4,1	1,99	4,37	2,84	3,17	3,20	0,89
2 ore	3,73	5,38	3,18	4,15	2,99	3,87	3,88	0,85
4 ore	4,23	6,36	2,91	5,62	3,7	5,57	4,73	1,32
8 ore	4,54	4,41	3,96	6,13	3,91	4,9	4,64	0,82
1	7,14	8,7	5,61	8,22	5,71	7,18	7,09	1,26
3	8,07	8,63	4,31	7,3	4,85	6,4	6,59	1,74
7	7,54	7,63	3,53	6,81	4,98	6,8	6,22	1,62
10	5,93	4,75	4,67	12,7	8,42	5,58	7,01	3,10
14	10,2	4,37	4,7	13,2	9,17	6,56	8,03	3,45
17	4,11	3,74	4,14	1,34	4,81	5,26	3,90	1,37
20	1,53	2,81	3,51	0,227	2,4	0,506	1,83	1,31
24	*	1,92	2,32	*	*	*	0,71	1,10
27	*	1,26	1,52	*	*	*	0,46	0,72
31	*	1,2	0,882	*	*	*	0,35	0,55
38	*	0,797	0,511	*	*	*	0,22	0,35
45	*	1,03	0,159	*	*	*	0,20	0,41
52		0,598	*				0,10	0,24

Giorno	FLV8	ITV8	TEV8	TQT8	WOT8	YHT8	Media	DS
66		0,355	*				0,06	0,14

{* = BLQ<0,01}

Dog Plasma Buprenorphine Levels (RBR8-C060)



["Dog Plasma Buprenorphine Levels" = Livelli di buprenorfina nel plasma di cani;

"Group III: 12% bup free base in 3% PEG3350, 0.2% Tween 80, 0.9% NaCl solution, SC injection" = Gruppo III: base libera di bup al 12% in PEG3350 al 3%, Tween 80 allo 0,2%, soluzione di NaCl allo 0,9%, iniezione s.c.;

"Group IV: 12% bup free base in 3% PEG3350, 0.2% Tween 80, 0.9% NaCl solution, IM injection" = Gruppo IV: base libera di bup al 12% in PEG3350 al 3%, Tween 80 allo 0,2%, soluzione di NaCl allo 0,9%, iniezione i.m.;

"Buprenorphine Level" = Livello di buprenorfina;

"Days" = Giorni]

RIVENDICAZIONI

1. Composizione comprendente:
 - una sospensione del 5%-20% in peso di buprenorfina in acqua;
 - un polimero di polietilenglicole (PEG), e
 - un tensioattivo non ionico scelto nel gruppo composto da Tween 20, Tween 80, polossameri, e fosfolipidi,in cui:
 - la buprenorfina è presente in forma di base libera (non protonata);
 - la buprenorfina è in forma particellare con una granulometria media inferiore a 50 μm ; e,
 - la composizione non comprende un polimero di polilattide o poliglicolide o una loro miscela.
2. Composizione secondo la rivendicazione 1 in cui la granulometria media della buprenorfina è inferiore a 20 μm .
3. Composizione secondo [qualsiasi (probabilmente un refuso)] la rivendicazione 2 in cui la granulometria della buprenorfina è inferiore a 10 μm .
4. Composizione secondo qualsiasi rivendicazione precedente in cui il PEG ha un MW da 1000 a 10.000.
5. Composizione secondo qualsiasi rivendicazione precedente in cui il tensioattivo non ionico è Tween 20, Tween 80, o una loro combinazione.
6. Composizione secondo qualsiasi delle rivendicazioni 1-5 per uso nel trattamento di un paziente avente dipendenza da oppioidi o per il sollievo dal dolore comprendente la somministrazione per via parenterale e per via extravascolare della suddetta composizione che fornisce un trattamento per la dipendenza da oppioidi o sollievo dal dolore per un periodo di almeno 7 giorni.

7. Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 6 in cui la composizione fornisce un trattamento per la dipendenza da oppioidi o sollievo dal dolore per un periodo di non oltre 30 giorni.

8. Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 6 in cui la composizione fornisce un trattamento per la dipendenza da oppioidi o sollievo dal dolore per un periodo di almeno 7 giorni e di non oltre 28 giorni.

9. Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 8 in cui la composizione fornisce un trattamento per la dipendenza da oppioidi o sollievo dal dolore per un periodo di almeno 10 giorni e di non oltre 17 giorni.

10. Composizione per l'uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 6 a 9 comprendente un regime di dosaggio di una dose iniziale più dosaggi di proseguimento ad un intervallo di tempo regolare tra 7 e 30 giorni.

11. Composizione per l'uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 6 a 10 che libera un dosaggio terapeuticamente efficace di buprenorfina o di un suo metabolita da circa 0,1 a circa 10 mg (mg) o da circa 1 a circa 8 milligrammi (mg) al giorno.

12. Composizione per l'uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 6 a 11, in cui il dosaggio raggiunge un livello terapeuticamente efficace della buprenorfina o di un suo metabolita entro circa un giorno dopo la somministrazione della composizione; ed in cui il dosaggio terapeuticamente efficace della buprenorfina, o di un suo metabolita, viene rilasciato per almeno circa 7 giorni dopo la somministrazione della composizione, o per almeno circa 30 giorni dopo la somministrazione della composizione.

13. Metodo per formare una composizione secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5 comprendente i passaggi di:

- (a) miscelare l'acqua con qualsiasi eventuale componente ulteriore
- (b) aggiungere l'agonista oppioide insieme ad un mezzo di macinazione
- (c) macinare la sospensione fino a che si ottiene la granulometria richiesta.

*** **

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.

Marco Giovanni Mari
US3M - CPI-090

