



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 068**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 31/4468** (2006.01)  
**A61K 31/4535** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03718492 .6**  
96 Fecha de presentación : **22.04.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1513507**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2005**

54 Título: **Sistemas analgésicos transdérmicos con potencial de abuso reducido.**

30 Prioridad: **23.04.2002 US 375110 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.06.2011**

73 Titular/es: **DURECT CORPORATION**  
**10240 Bubb Road**  
**Cupertino, California 95014, US**

72 Inventor/es: **Gale, Robert;**  
**Stein, Thomas M.;**  
**Audett, Jay;**  
**Stepic, Jane;**  
**Phipps, Joseph B. y**  
**Cormier, Michel J. N.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 361 068 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Sistemas analgésicos transdérmicos con potencial de abuso reducido

### Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un sistema analgésico transdérmico que tiene potencial de abuso reducido. En particular, la invención se refiere a un sistema para la administración transdérmica de fentanilo y sus análogos a un individuo a través de la piel intacta durante un período extendido de tiempo, en el que el sistema proporciona la liberación controlada del antagonista a una velocidad suficiente para proporcionar una relación de velocidad de liberación limitante del abuso del antagonista al analgésico cuando la forma de dosificación (es decir, el sistema analgésico transdérmico) está sujeta al abuso.

### 10 Antecedentes de la invención

La administración transdérmica de los analgésicos narcóticos, es decir, opioides, para el tratamiento del dolor agudo y crónico se ha descrito con gran detalle. Las siguientes patentes Patentes U.S. Núm. 4.466.953; 4.470.962; 4.588.580; 4.626.539; 5.006.342; 5.186.939; 5.310.559; 5.474.783; 5.656.286; 5.762.952; 5.948.433; 5.985.317; 5.958.446; 5.993.849; 6.024.976; 6.063.399 y 6.139.866 describen varias maneras de administrar por vía transdérmica fentanilo y sus análogos, tales como alfentanilo, carfentanilo, lofentanilo, remifentanilo, sufentanilo, trefentanilo y similares. Estas patentes describen que el fentanilo se puede administrar a partir de un ungüento, crema aplicados en forma tópica o de un parche transdérmico.

El potencial de abuso de analgésicos narcóticos por las vías intranasal, oral o parenteral es bien conocido. La desviación y el abuso de opioides pueden adoptar varias formas diferentes. Por ejemplo, la medicación se puede usar para lo que no está destinada, es decir, desviación, o en cantidades y/o frecuencia mayores que las prescritas, sea por la vía prescrita originalmente (por ejemplo, oral o transdérmica) o por una vía alternativa (por ejemplo parenteral, intravenosa, o intranasal). A fin de evitar el abuso de estas sustancias, se ha propuesto proporcionar formas de dosificación que combinan la sustancia abusable con una cantidad de un antagonista para la sustancia abusable suficiente para eliminar el "viaje" asociado con el abuso de la sustancia sin eliminar los otros beneficios terapéuticos para los cuales los que se desean administrar los fármacos. Ver, por ejemplo, U.S. Pat. Nos. 3,773,955; 3,493,657; 4,464,378; 4,457,933; 4,626,539; 4,806,341; 4,935,428; 5,149,538; y 5,236,714; y Publicación International Núm. WO 01/58451 A1. Ver también, Talwin; Levine J. D., et al, "Potentiation of pentazocine analgesia by low-dose naloxone", J Clin Invest 1988; 82:1574-1577; Crain SM, Shen F-K, "Antagonist of excitatory opioid receptor function enhance morfina,'s analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability", Pain 2000; 84:121-131.

La patente U.S. Núm. 5.236.714 describe formas de dosificación transdérmicas para la administración de sustancias narcóticas y psicoactivas, la forma de dosificación que tiene un potencial de abuso reducido. Las formas de dosificación transdérmicas comprenden un reservorio del analgésico que comprende un narcótico y un antagonista, y un medio de liberación a través de la que se libera el narcótico en el cuerpo. La patente U.S. Núm. 5.149.538 describe una forma de dosificación resistente al abuso para la administración transdérmica de opioides.

La forma de dosificación comprende un opioide, un antagonista para el opioide que se puede liberar después de la ingestión o inmersión en disolvente, un medio de barrera que separa el opioide del antagonista y un medio de administración para administrar el opioide.

A pesar de algún éxito, las formas de dosificación existentes no han sido completamente satisfactorias para reducir el potencial de abuso, ya que el narcótico se puede extraer de la forma de dosificación para inyección, inhalación o ingestión; o el narcótico y el antagonista pueden interactuar, lo que produce interacción física y/o química adversa, tal como intercambio de iones indeseables o permeación del antagonista en el reservorio de narcótico que produce la administración sistémica del antagonista. Después de la exposición prolongada a la piel, el antagonista induce una respuesta de sensibilización. Por otra parte, las formas de dosificación existentes no proporcionan liberación controlada del antagonista a una velocidad suficiente para proporcionar una relación de velocidad de liberación limitante del abuso del antagonista al narcótico cuando la forma de dosificación está sujeta al abuso, por ejemplo, después de la ingestión o sustancial inmersión del sistema en un disolvente. Cuando tales formas de dosificación se someten al abuso, el antagonista se puede aislar a una velocidad desproporcionada para la velocidad de liberación del analgésico de la forma de dosificación, de modo que los efectos opioides del analgésico son bloqueados insuficientemente durante las situaciones del abuso.

### Sumario de la invención

La presente invención se dirige a las necesidades de la técnica mencionadas anteriormente, y proporciona un sistema analgésico transdérmico que tiene potencial de abuso reducido, sin disminuir los efectos terapéuticos o beneficiosos del analgésico cuando el sistema se aplica en la piel, en la que el sistema proporciona una respuesta de sensibilización sustancialmente minimizada/despreciable por la exposición al antagonista. En particular, el sistema analgésico transdérmico de la presente invención proporciona la liberación controlada del antagonista a una velocidad suficiente para proporcionar una relación de velocidad de liberación limitante del abuso del antagonista al

analgésico cuando la forma de dosificación está sujeta al abuso. En forma adicional, el sistema analgésico transdérmico de la presente invención proporciona mejor seguridad, por ejemplo, en caso de ingestión accidental de un sistema usado por los niños o mascotas domésticas.

En un aspecto, la invención se refiere al sistema de parche transdérmico de la reivindicación anexa 1.

5 En otro aspecto, el sistema analgésico transdérmico de la invención comprende un reservorio del analgésico que comprende una cantidad de analgésico suficiente para inducir y mantener analgesia en un paciente humano durante un período de al menos tres días, en el que el analgésico es fentanilo o un análogo de este y el análogo se selecciona del grupo que consiste en alfentanilo, lofentanilo, romifentanilo, sufentanilo y trefentanilo. En realizaciones preferidas, el analgésico es fentanilo o sufentanilo, más preferentemente, la forma base del fentanilo o sufentanilo.

10 En aspectos adicionales, el sistema analgésico transdérmico de la invención comprende un reservorio del analgésico que comprende una matriz polimérica que comprende aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 20% en peso del analgésico, y opcionalmente un potenciador de permeación. Preferentemente, el reservorio del analgésico comprende una formulación de fase única libre de componentes no disueltos.

15 En otro aspecto, el sistema analgésico transdérmico de la invención comprende un reservorio del analgésico que comprende un gel acuoso que comprende hasta aproximadamente 20% en peso del analgésico, hasta aproximadamente 50% en peso del potenciador de permeación, y aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10% en peso del agente de gelificación.

20 En aspectos adicionales, el sistema analgésico transdérmico de la invención comprende un medio de control de la velocidad de liberación del analgésico dispuesto entre el reservorio del analgésico y la piel. En ciertos aspectos, el medio de control de la velocidad de liberación del analgésico es menos permeable al analgésico que al potenciador de permeación.

25 En aspectos adicionales, el sistema analgésico transdérmico de la invención comprende un reservorio del antagonista que comprende un antagonista en una forma que no se puede liberar a través de la capa de barrera, el antagonista se puede liberar del sistema después de ser ingerido o sumergido en un disolvente. El reservorio del antagonista comprende el antagonista disperso dentro de un polímero, en el que el antagonista es insoluble en el polímero del reservorio del antagonista. En ciertas realizaciones, el antagonista se dispersa en una matriz que comprende un material que impide sustancialmente la liberación del antagonista; o el antagonista se compleja con la resina aniónica. En realizaciones adicionales, el reservorio del antagonista comprende el antagonista en una forma multiparticulada, en el que cada partícula está recubierta de modo individual con un material que impide sustancialmente la liberación del antagonista. En realizaciones adicionales, el reservorio del antagonista comprende perlas recubiertas con el antagonista, en el que las perlas se pueden formar de vidrio o un polímero inerte o no disoluble, y además en el que las perlas recubiertas opcionalmente están recubiertas con o dispersas en el material que impide sustancialmente la liberación del antagonista. El antagonista se selecciona del grupo que consiste en naltrexona, metilnaltrexona, naloxona, nalbufina, nalorfina, dinicotinato, nalmefeno, nadide, levalorfan, ciclozocina y sus sales farmacéuticamente aceptables. En realizaciones preferidas, el antagonista está presente como una sal, preferentemente como una sal de clorhidrato de una base antagonista.

35 En aspectos adicionales, el sistema analgésico transdérmico de la invención comprende una capa de barrera impermeable al analgésico y antagonista; en el que la capa de barrera comprende un material que es insoluble en agua, alcohol y disolventes orgánicos. El reservorio del antagonista se dispone en la superficie distal de la piel de la capa de barrera y el reservorio del analgésico se dispone en la superficie proximal de la piel de la capa de barrera.

40 En aspectos adicionales, el sistema analgésico transdérmico de la invención comprende un medio de control de la velocidad de liberación del antagonista, en el que dicho medio de control de la velocidad de liberación del antagonista impide sustancialmente la liberación del antagonista del sistema después de sujetar el sistema a un paciente humano durante un período de hasta aproximadamente 7 días; y proporciona la liberación del antagonista a una velocidad suficiente para proporcionar una relación de velocidad de liberación limitante del abuso del antagonista al analgésico después de la ingestión o inmersión del sistema en el disolvente. El medio de control de la velocidad de liberación del antagonista se dispone en la superficie distal de la piel del reservorio del antagonista.

45 En otro aspecto, el sistema analgésico transdérmico de la invención, después de la ingestión o inmersión en un disolvente durante un período de tiempo, proporciona continuamente una relación de velocidad de liberación del antagonista al analgésico de aproximadamente 0,075:1 a aproximadamente 30:1, aproximadamente 0,25:1 a aproximadamente 20:1; aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 16:1; aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 14:1; aproximadamente 0,75:1 a aproximadamente 12: 1; aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 8:1; aproximadamente 2:1 a aproximadamente 6:1; y aproximadamente 2:1 a aproximadamente 4:1, en el que el período de tiempo de inmersión es de hasta aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 24 horas.

55 Estas y otras realizaciones de la presente invención se les ocurrirán con facilidad a los expertos en la técnica en vista de la divulgación de la presente memoria.

**Breve descripción de las Figuras**

La Figura 1 ilustra una vista en perspectiva transversal a esquemática de una realización del sistema analgésico transdérmico de acuerdo con la presente invención.

La Figura 2 ilustra una vista transversal mediante otra realización de la presente invención.

5 La Figura 3 ilustra una vista transversal mediante otra realización de la presente invención.

La Figura 4 ilustra una vista transversal mediante otra realización de la presente invención.

La Figura 5 ilustra una vista transversal mediante otra realización de la presente invención.

Las Figuras 6, 7 y 8 ilustran la liberación acumulativa de naltrexona a partir de la liberación de un antagonista Solupor recubierto con Plurónico.

10 Las Figuras 9 y 10 ilustran la velocidad de liberación y la liberación acumulativa de naltrexona, respectivamente, de un medio de control de la liberación del antagonista Celgard 3401.

Las Figuras 11 y 12 ilustran la velocidad de liberación y la liberación acumulativa de naltrexona, respectivamente, de un medio de control de la liberación del antagonista LDPE impermeable.

15 Las Figuras 13 y 14 ilustran la velocidad de liberación y liberación acumulativa de naltrexona, respectivamente, de un medio de control de la liberación del antagonista Celgard 3501.

Las Figuras 15 y 16 ilustran la velocidad de liberación y la liberación acumulativa de naltrexona, respectivamente, de un medio de control de la liberación del antagonista de propileno no tejido.

Las Figuras 17 y 18 ilustran el efecto de la naltrexona sobre los signos clínicos inducidos con sufentanilo en las ratas dentro de 30 minutos después de la dosis.

20 La Figura 19 ilustra concentraciones de fentanilo sérico después de la aplicación transdérmica de diversos sistemas de fentanilo durante 72 horas, durante un período de 120 horas pos aplicación.

La Figura 20 ilustra concentraciones de fentanilo sérico después de la aplicación transdérmica de diversos sistemas de fentanilo durante 72 horas, durante un período de 120 horas pos aplicación.

25 La Figura 21 ilustra concentraciones plasmáticas de sufentanilo después de varios tratamientos con sufentanilo, hasta 120 horas después de la primera administración.

**Descripción detallada de la invención****Generalidades:**

30 La presente invención se refiere a un sistema analgésico transdérmico que tiene potencial de abuso reducido, sin disminuir los efectos terapéuticos o beneficiosos del analgésico cuando el sistema se aplica en la piel. En particular, el sistema de la presente invención proporciona la liberación controlada del antagonista a una velocidad suficiente para proporcionar una relación de velocidad de liberación limitante del abuso del antagonista al analgésico cuando la forma de dosificación está sujeta al abuso, en el que el sistema proporciona una respuesta de sensibilización cutánea sustancialmente minimizada/despreciable por la exposición al antagonista.

35 La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, procedimientos convencionales usados en el desarrollo de productos farmacéuticos dentro de la experiencia de la técnica. Tales técnicas se explican por completo en la bibliografía. Ver, por ejemplo, Gale, R., Chandrasekaran, S.K., Swanson, D. y Wright, J., "Use of Osmotically Active Therapeutic Agents in Monolithic Systems" J. Membrana Sci., 7 (1980), 319 - 331; Patini, G.A. y Chein, Y.W., Swarbrick, J. y Boilan, J.C., eds, Enciclopedia of Pharmaceutical Technology, New York: Marcel Dekker, Inc., 1999 y Gale, R., Hunt, J. y Prevo, M., Mathiowitz, E., ed, Enciclopedia of Controlled Drug Delivery Patches, Passive, New York: J Wiley & Sons, Inc, 1999.

40

**Definiciones:**

En la descripción y reivindicación de la presente invención, se usará la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones expuestas a continuación.

45 Las formas singulares "un" "una" y "la/el" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. En consecuencia, por ejemplo, la referencia a "un polímero" incluye un polímero único así como una mezcla de dos o más polímeros diferentes, la referencia a "un potenciador de permeación" incluye un potenciador de permeación único así como dos o más potenciadores de permeación diferentes en combinación, y similares.

Como se usan en la presente, los términos "analgésico" y "fármaco" se usan en forma indistinta y se refieren a fentanilo y un análogo de fentanilo. Como se usa en la presente, el término "un análogo de fentanilo" (de aquí en adelante denominado como "análogo") se refiere a analgésicos extremadamente potentes y efectivos tales como alfentanilo, carfentanilo, lofentanilo, remifentanilo, sufentanilo, trefentanilo, y similares.

5 Como se usa en la presente, la expresión "impide la liberación del antagonista del sistema" implica un sistema analgésico transdérmico en el que se libera mínima cantidad de antagonista del sistema después del contacto casual o exposición incidental al agua, de modo que exista mínimo contacto cutáneo con el antagonista, de este modo se minimiza sustancialmente la respuesta de sensibilización cutánea a partir de la exposición del antagonista.

10 Como se usa en la presente, la expresión "exposición incidental al agua" se refiere a la exposición de corto plazo a humedad alta o breve exposición al agua líquida, tal como durante la ducha, sudor y similares.

15 Como se usa en la presente, la expresión "sistema subsaturado" se refiere al sistema en que la concentración del analgésico es inferior a su límite de solubilidad. El reservorio del analgésico comprende una composición polimérica de fase única, libre de componentes no disueltos, en el que el analgésico y los otros componentes están presentes en concentraciones no mayores que, y preferentemente menores que, sus concentraciones de saturación en el reservorio.

20 Como se usa en la presente, la expresión "composición polimérica de fase única" se refiere a una composición en que el analgésico y los otros componentes se solubilizan en un polímero y están presentes en concentraciones no mayores que y preferentemente menores que sus concentraciones de saturación en el reservorio de modo que no hay componentes no disueltos presentes en la composición durante una porción sustancial del período de la administración; en el que todos los componentes en combinación con el polímero forman una fase única.

Como se usa en la presente, el término "componente" se refiere a un elemento dentro del reservorio del analgésico, que incluye, pero sin limitación, un analgésico como se definió antes, aditivos, potenciadores de permeación, estabilizadores, colorantes, diluyentes, plastificante, agentes adherentes, pigmentos, portadores, rellenos inertes, antioxidantes, excipientes, agentes de gelificación, anti-irritantes, vasoconstrictores y similares.

25 Como se usa en la presente, un "medio de control de la liberación del analgésico" se refiere a un medio para modular la velocidad de liberación del analgésico, tal como membranas de control de la velocidad generalmente conocidas en la técnica.

30 [0042] Como se usa en la presente, la expresión "medio de control de la liberación del antagonista" se refiere a un medio para controlar la velocidad de liberación del antagonista y minimizar sustancialmente la respuesta de sensibilización cutánea por la exposición al antagonista. El medio para controlar la liberación del antagonista modula el ingreso del disolvente en el reservorio del antagonista, de este modo modula la liberación del antagonista durante el abuso mientras que permite la liberación del antagonista a una velocidad suficiente para inhibir el abuso. El medio para controlar la liberación del antagonista incluye medios físicos tales como una capa, una membrana, una película, una cubierta, una lámina, un depósito, que incluye pero sin limitación, una capa de control de velocidad, una membrana de control de la velocidad, una membrana porosa o microporosa, una película impermeable en el que la liberación está controlada a través del borde del parche. El medio para controlar la liberación del antagonista también incluye medios químicos y se puede impulsar osmóticamente, dependiente de la concentración, o puede depender del tamaño y características de los materiales que forman el medio para controlar la liberación del antagonista. En ciertas realizaciones, el medio para controlar la liberación del antagonista se incorpora dentro del reservorio del antagonista donde la velocidad de liberación está regida por el mecanismo de disrupción osmótica mencionado en Gale, et al., (Gale, R., Chandrasekaran, S. K., Swanson, D. y Wright, J., "Use of Osmotically Active Therapeutic Agents in Monolithic Systems", J. Membrana Sci., 7 (1980), 319 - 331). La velocidad de liberación del antagonista está controlada por factores tales como la cantidad del antagonista dentro del reservorio del antagonista, el tamaño de partícula del antagonista, presión osmótica de la sal de antagonista, y características físicas de la matriz polimérica del reservorio del antagonista.

45 El "parche de fentanilo de DUROGESIC®" se usa en forma indistinta con "parche de fentanilo de DUROGESIC™" y se refiere a un parche de fentanilo como se describió anteriormente (ver también Physicians Desk Reference, 56th Edición, 2002, páginas 1786-1789).

50 Como se usa en la presente, la expresión "abuso de un sistema analgésico transdérmico" se refiere al uso de un sistema analgésico transdérmico diferente del indicado por el rotulado del producto, que incluye alterar o usar incorrectamente el sistema, someter el sistema a desviación, ingestión o inmersión del sistema en un disolvente para administración intravenosa, administración bucal, y similares.

Como se usa en la presente, el término "C<sub>máx</sub> (ng/ml)" se refiere al pico de la concentración sanguínea, plasmática o sérica del analgésico, es decir, fentanilo o el análogo de esta.

55 Como se usa en la presente, la expresión "C<sub>máx</sub> estandarizada (ng/ml-cm<sup>2</sup>)" se refiere a la C<sub>máx</sub> (ng/ml) por área unitaria (cm<sup>2</sup>) del área de administración del analgésico activo del sistema, por ejemplo, el área del reservorio del analgésico.

Como se usa en la presente, la expresión "C<sub>máx</sub> normalizada (ng/ml-(mg/h)" se refiere a la C<sub>máx</sub> (ng/ml) dividida por la velocidad del analgésico administrado (mg/h).

5 Como se usa en la presente, la expresión "flujo de analgésico en estado estacionario" se refiere al flujo de analgésico (in vitro e in vivo) en el intervalo de 1 a 20  $\mu\text{g/h-cm}^2$  durante una porción sustancial del período de administración.

Como se usa en la presente, el término "biodisponibilidad", se refiere a la velocidad y grado en que el componente activo o resto activo se absorba del producto farmacológico y esté disponible en el sitio de acción. La velocidad y grado son establecidos por los parámetros farmacocinéticos, tales como, el área bajo la curva de concentración en sangre, plasma o suero- tiempo (AUC) y la concentración pico, plasmática o sérica (C<sub>máx</sub>) del fármaco.

10 Dos productos diferentes se consideran "bioequivalentes" si producen sustancialmente los mismos efectos farmacocinéticos cuando se estudian en condiciones experimentales similares. La bioequivalencia se puede demostrar mediante varios procedimientos in vivo e in vitro. Estos procedimientos, en orden descendente de preferencia, incluyen estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos, clínicos e in vitro. En particular, la bioequivalencia se demuestra usando medidas farmacocinéticas tales como el área bajo la curva de concentración en sangre, plasma o suero- tiempo (AUC) y la concentración pico, plasmática o sérica (C<sub>máx</sub>) del fármaco, usando 15 criterios estadísticos descriptos con mayor detalle de aquí en adelante.

20 Dos productos diferentes se consideran "farmacológicamente equivalentes" si ellos producen sustancialmente los mismos efectos terapéuticos cuando se estudian en condiciones experimentales similares, como se demuestra a través de varios procedimientos in vivo e in vitro como se describe con mayor detalle de aquí en adelante. Los efectos terapéuticos dependen de varios factores, tales como, potencia del fármaco, la solubilidad y capacidad de difusión del fármaco en la piel, grosor de la piel, concentración del fármaco en el sitio de aplicación en la piel, concentración del fármaco en el reservorio del fármaco, y similares, como se describe en mayor detalle de aquí en adelante. En general, la equivalencia farmacológica se demuestra usando medidas tales como la concentración pico, plasmática o sérica del fármaco normalizado para la tasa del fármaco administrado (es decir C<sub>máx</sub> normalizada como se definió anteriormente) y la concentración pico, plasmática o sérica del fármaco estandarizado por área 25 unitaria del área de administración del fármaco activo del sistema (es decir C<sub>máx</sub> estandarizada como se definió anteriormente).

30 Cuando se comparan dos productos diferentes cuya velocidad de administración del fármaco es proporcional al tamaño del sistema analgésico transdérmico, se puede establecer la bioequivalencia o equivalencia farmacológica por la normalización de la concentración pico, plasmática o sérica del fármaco (C<sub>máx</sub>) para la tasa del fármaco administrado (C<sub>máx</sub> normalizada), o por la estandarización de la concentración pico, plasmática o sérica del fármaco (C<sub>máx</sub>) por área unitaria de la administración del fármaco activo del sistema (C<sub>máx</sub> estandarizada). Sin embargo, cuando se comparan dos productos diferentes que tienen velocidad de administración del fármaco diferentes por área unitaria, es necesario normalizar la concentración pico, plasmática o sérica del fármaco (C<sub>máx</sub>) sobre la base 35 de la tasa de fármaco administrada para establecer bioequivalencia o equivalencia farmacológica.

### Modos de llevar a cabo la invención

40 La presente invención proporciona un sistema analgésico para administración transdérmica del fentanilo y sus análogos para fines analgésicos, a un individuo a través de la piel intacta durante un período de tiempo extendido, el sistema que tiene potencial de abuso reducido y una respuesta de sensibilización cutánea sustancialmente minimizada/despreciable por la exposición al antagonista. En particular, el sistema analgésico transdérmico de la presente invención proporciona la liberación controlada del antagonista a una velocidad suficiente para proporcionar una relación de velocidad de liberación limitante del abuso del antagonista al analgésico cuando la forma de dosificación está sujeta al abuso. En este aspecto, el sistema analgésico transdérmico de la invención proporciona la liberación del antagonista a una velocidad suficiente para bloquear los efectos opioides del analgésico durante las 45 situaciones de abuso.

50 Con referencia a las Figuras 1-4 una realización preferida del sistema analgésico transdérmico de acuerdo con la presente invención comprende un parche 1, un medio de control de la liberación del antagonista 2, un reservorio del antagonista 3 en el que la superficie distal de la piel del reservorio del antagonista se dispone en el medio para controlar la liberación del antagonista 2, una capa de barrera impermeable 4 en el que el reservorio del antagonista 3 se dispone sobre la superficie distal de la piel de la capa de barrera 4, un reservorio del analgésico 5 dispuesto en la superficie proximal de la piel de la capa de barrera 4, en el que al menos la superficie en contacto con la piel 6 del reservorio del analgésico 5 es adhesiva, y una capa protectora despegable 7. En realizaciones preferidas, el reservorio del analgésico 5 se forma de un adhesivo farmacéuticamente aceptable. Con referencia a la Figura 2, el sistema analgésico transdérmico de la invención también comprende un medio de control de la velocidad del analgésico 8 que se dispone en la superficie en contacto con la piel del reservorio del analgésico 6, en el que al menos la superficie en contacto con la piel del medio de control de la velocidad del analgésico 8 es adhesiva. 55

Con referencia a la Figura 3, el reservorio del analgésico 5 se forma de un material que no tiene propiedades adhesivas adecuadas. En la presente realización, un sistema analgésico transdérmico de la invención comprende un

parche 1, en el que la superficie en contacto con la piel del reservorio del analgésico 6 se puede formular con una revestimiento adhesivo 9. El reservorio del analgésico 5 es una composición polimérica de fase única en la que el analgésico y los otros componentes están presentes en concentraciones no mayores de, y probablemente menores de, sus concentraciones de saturación en el reservorio del analgésico 5. Esto produce una composición en la que no están presentes componentes no disueltos. Con referencia a la Figura 4, el sistema analgésico transdérmico de la invención también comprende un medio de control de la velocidad del analgésico 8 que se dispone en la superficie en contacto con la piel del reservorio del analgésico 6, en el que al menos la superficie en contacto con la piel del medio de control de la velocidad del analgésico es adhesiva.

El medio para controlar la liberación del antagonista 2 impide sustancialmente la liberación del antagonista del sistema después de sujetar el sistema a un paciente humano durante un período de hasta aproximadamente 7 días; minimizando sustancialmente la respuesta de sensibilización cutánea por la exposición al antagonista; y proporciona la liberación del antagonista a una velocidad suficiente para proporcionar una relación de velocidad de liberación limitante del abuso del antagonista al analgésico después de la ingestión o inmersión del sistema en el disolvente. El medio para controlar la liberación del antagonista 2 modula el ingreso del agua/disolvente en el reservorio del antagonista, de este modo modula la liberación del antagonista durante el abuso mientras que se permite la liberación de un antagonista a una velocidad suficiente para limitar el abuso. El medio para controlar la liberación del antagonista incluye medios físicos tales como una membrana, una película, un revestimiento, una lámina, un depósito, que incluye pero sin limitación, una membrana de control de velocidad, una membrana porosa o microporosa, una película impermeable en la que la liberación se controla a través del borde del parche. El medio para controlar la liberación del antagonista también incluye medios químicos y puede ser impulsado osmóticamente, dependiente de la concentración o puede depender del tamaño y las características de los materiales que forman el medio para controlar la liberación del antagonista. En ciertas realizaciones, el medio para controlar la liberación del antagonista se incorpora dentro del reservorio del antagonista donde la velocidad de liberación está regida por el mecanismo de disrupción osmótica mencionado en Gale, et al. La velocidad de liberación de antagonista está controlada por factores tales como la cantidad de antagonista dentro del reservorio del antagonista, el tamaño de partícula del antagonista, la presión osmótica de la sal de antagonista, y las características físicas de la matriz polimérica del reservorio del antagonista.

En realizaciones preferidas, el medio para controlar la liberación del antagonista 2 puede ser una capa monolítica o multilaminada que comprende un material que impide sustancialmente la liberación del antagonista desde el reservorio del antagonista durante la exposición incidental a la humedad. En particular, el medio para controlar la liberación del antagonista 2 comprende un material transpirable u oclusivo que comprende tela, material poroso, microporoso, no tejido, hidroligado, grabado o impermeable material que comprende acetato de polivinilo, cloruro de polivinilideno, polietileno, polipropileno, poliuretano, poliéster, acetato de etilenvinilo (EVA), tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno, rayón (fibras textiles sintéticas producidas al forzar una solución de celulosa a través de hileras finas y solidificar los filamentos resultantes), pulpa de madera, poliéster no tejido, productos de papel revestido, lámina de aluminio, y similares, y una combinación de estos. En realizaciones preferidas, el medio de control de la liberación del antagonista comprende materiales de polietileno de densidad baja (LDPE), materiales de polietileno de densidad media (MDPE) o materiales de polietileno de densidad alta (HDPE), y similares. En realizaciones preferidas, el medio de control de la liberación es una capa de LDPE única. En realizaciones preferidas adicionales, el medio de control de la liberación de antagonista comprende una capa microporosa seleccionada del grupo que consiste en materiales de polietileno de densidad ultra alta microporosa Solupor(UHDPE)/ película (Solupor™ M fabricada por DSM Desotech, Dinamarca), polipropileno microporoso (película Celgard™ M fabricada por Celgard, Inc., Charlotte, NC), membranas de poro capilar de poliéster RoTrac (OYPHEN GmbH, Alemania), poliéster hidroligado, polipropileno o polietileno. La capa microporosa se puede modificar adicionalmente con tensioactivos tales como copolímeros en bloque de óxido de polietileno-óxido de polipropileno Pluracare (BASF, Wyandotte, MI) o polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona para proporcionar control adicional sobre la liberación del antagonista como se describe en mayor detalle a continuación.

El medio para controlar la liberación del antagonista tiene un espesor de aproximadamente 0,012 mm (0,5 mil) a aproximadamente 0,125 mm (5 mil); preferentemente 0,025 mm (1 mil) a aproximadamente 0,1 mm (4 mil); más preferentemente 0,0375 mm (1,5 mil) a aproximadamente 0,0875 mm (3,5 mil); y aun más preferentemente 0,05 mm (2 mil) a aproximadamente 0,0625 mm (2,5 mil).

El sistema analgésico transdérmico de acuerdo con la presente invención comprende un reservorio del antagonista 3, en el que la superficie distal de la piel del reservorio del antagonista está dispuesta en el medio para controlar la liberación del antagonista 2. El reservorio del antagonista puede ser del mismo tamaño que las otras capas del parche o el antagonista se pueden insertar desde el borde del parche troquelado. El reservorio del antagonista 3 se puede formar de materiales estándares conocidos en la técnica. Por ejemplo, el reservorio del antagonista se forma de un material poliméricos hidrófobo, lipófilo y/o no polar, tal como, copolímero de etileno y octeno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo (EVA), polietileno de densidad baja (LDPE), polietileno de densidad alta (HDPE), polietileno de densidad media (MDPE), elastómeros termoplásticos del copolímero en bloque estirénico, y similares. En realizaciones preferidas, el reservorio del antagonista 3 se forma de EVA, copolímero de etileno y octeno, como se describe con mayor detalle a continuación.

Como se describió antes, el reservorio del antagonista 3 comprende un antagonista en una forma sustancialmente no liberable cuando el sistema analgésico transdérmico se usa tal como se recomienda y/o durante la exposición incidental al agua (por ejemplo, sudor, ducha, humedad alta, etc.), el antagonista se puede liberar del sistema analgésico cuando el sistema analgésico se usa en forma abusiva, es decir después de ingerir o sumergir en un disolvente. Preferentemente, el antagonista está presente en una forma que es sustancialmente impermeable a la piel a la que se aplica el sistema analgésico transdérmico de la invención. El reservorio del antagonista comprende un antagonista disperso dentro de un polímero, en el que el antagonista es insoluble en el polímero del reservorio del antagonista. En realizaciones preferidas, el antagonista está presente como una sal, preferentemente como una sal clorhidrato de una base antagonista. La baja solubilidad del antagonista en la piel y el polímero tiene varias ventajas, sustancial minimización de las interacciones no deseables entre el antagonista y el analgésico, mejor estabilidad/vida útil del sistema analgésico transdérmico, y sustancial minimización de la respuesta de sensibilización cutánea por la exposición al antagonista.

En ciertas realizaciones, el antagonista se dispersa en una matriz que comprende un material polimérico que impide sustancialmente la liberación del antagonista, preferentemente un material termoformable; o el antagonista se compleja con una resina iónica. En realizaciones adicionales, el reservorio del antagonista comprende el antagonista en una forma multiparticulada, en la que cada partícula se reviste individualmente con un material polimérico que impide sustancialmente la liberación del antagonista, en el que el material polimérico es preferentemente un material termoformable. En realizaciones adicionales, el reservorio del antagonista comprende perlas revestidas con el antagonista, en el que las perlas se pueden formar de vidrio o un polímero inerte o no disoluble, y además en el que las perlas revestidas están opcionalmente revestidas con o dispersas en un material polimérico que impide sustancialmente la liberación del antagonista, en que el material polimérico es preferentemente un material termoformable. El antagonista se selecciona de un grupo que consiste en naltrexona, metilnaltrexona, naloxona, nalbufina, nalorfina, nalorfina, dinicotinato, nalmefero, nadide, levalorfan, ciclozocina y sus sales farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, el antagonista está presente como una sal.

Como se describió antes, el reservorio del antagonista comprende el antagonista disperso dentro de un polímero. Preferentemente, el antagonista se dispersa en una matriz que comprende un material termoformable que impide sustancialmente la liberación del antagonista. En forma alternativa, el antagonista está presente en una forma multiparticulada, en el que cada partícula está revestida individualmente con un material polimérico que impide sustancialmente la liberación del antagonista. Preferentemente, el material polimérico que impide sustancialmente la liberación del antagonista es hidrófobo - es decir, impide sustancialmente la liberación del antagonista durante el uso normal, minimiza la cantidad de antagonista durante la exposición incidental/casual a los disolventes (humedad, por ejemplo, sudor, durante una ducha), y después de la ingestión o inmersión en un disolvente, libera el antagonista en cantidades limitantes del abuso. Preferentemente, el material polimérico tiene un bajo punto de fusión que permite el procesamiento del antagonista en fase sólida e impide la degradación del antagonista. Los ejemplos de un material polimérico que impide sustancialmente la liberación del antagonista incluyen, pero sin limitación, polietileno, poliocteno, acetato de polivinilo, acrilato de polimetilo, acrilato de polietilo, polímeros y copolímeros de poliestireno y sus mezclas; copolímeros de poliestireno tales como copolímeros en bloque estirénicos (SIS, SBS, SEBS), copolímeros de etileno tales como copolímeros de polietileno-octeno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo (EVA), copolímeros de acrilato de etileno-metilo (EMA), copolímero de etileno-ácido acrílico, copolímero de etileno-acrilato de etilo, y similares, y sus combinaciones.

En realizaciones adicionales, el antagonista se compleja con una resina iónica. Los ejemplos de resinas iónicas incluyen, pero sin limitación resinas de poliestireno sulfonado, y similares. Preferentemente la resina contiene un grupo funcional ácido sulfónico que cuando se neutraliza con la base antagonista forma la sal de sulfonato del antagonista.

En realizaciones adicionales, el reservorio del antagonista comprende perlas revestidas con el antagonista, en el que las esferas o perlas se pueden formar de vidrio, metales o un polímero inerte o no disoluble, y además en el que las perlas revestidas están revestidas opcionalmente con o dispersas en un material polimérico que impide sustancialmente la liberación del antagonista, como se describió antes. Las perlas pueden ser de cualquier configuración, tamaño o forma, pero preferentemente son de tamaño pequeño, preferentemente menos que 10 micrones. Los ejemplos de un polímero inerte o no disoluble incluyen, pero sin limitación polimetilmetacrilato, policarbonato y poliestireno.

El reservorio del antagonista 3 comprende una cantidad de antagonista suficiente para contrarrestar los efectos analgésicos y eufóricos del analgésico cuando se ha hecho uso abusivo del sistema analgésico transdérmico. Preferentemente, el reservorio del antagonista comprende aproximadamente 0,2 a aproximadamente 15 mg/cm<sup>2</sup> del antagonista; más preferentemente aproximadamente 0,6 a aproximadamente 5 mg/cm<sup>2</sup> del antagonista; y aun más preferentemente aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 mg/cm<sup>2</sup> del antagonista. Preferentemente, el reservorio del antagonista comprende aproximadamente 20 a aproximadamente 70% en peso del antagonista; más preferentemente aproximadamente 40 a aproximadamente 65% en peso del antagonista; aun más preferentemente aproximadamente 50 a aproximadamente 60% en peso del antagonista; y aun más preferentemente aproximadamente 52 a aproximadamente 56% en peso del antagonista. En realizaciones preferidas, el antagonista está en la forma de sal y los antagonistas preferidos son naltrexona, metilnaltrexona, naloxona, nalbufina, nalorfina, nalorfina, dinicotinato, nalmefero, nadide, levalorfan y ciclozocina.

5 El antagonista es insoluble en el polímero que forma el reservorio del antagonista 3. En particular, el material que forma el reservorio del antagonista 3 tiene una solubilidad para el antagonista de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 1% en peso de la composición del polímero total; más preferentemente aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 0,8% en peso; y aun más preferentemente aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 0,5% en peso de la composición del polímero total. El reservorio del antagonista 3, tiene un espesor de aproximadamente 0,0125 mm (0,5 mil) a aproximadamente 0,1 mm (4 mil); preferentemente aproximadamente 0,015 mm (0,6 mil) a aproximadamente 0,0875 mm (3,5 mil); más preferentemente 0,025 mm (1 mil) a aproximadamente 0,08 mm (3,3 mil); y aun más preferentemente aproximadamente 0,025 mm (1 mil) a aproximadamente 0,075 (3 mil).

10 El sistema analgésico transdérmico de acuerdo con la presente invención comprende una capa de barrera impermeable 4 en la que el reservorio del antagonista 3 está dispuesto en la superficie distal de la piel de la capa de barrera 4, y un reservorio del analgésico 5 está dispuesto en la superficie proximal de la piel de la capa de barrera 4. La capa de barrera 4 es impermeable al antagonista y al analgésico; y comprende un material que es insoluble en agua, alcohol y disolventes orgánicos. La capa de barrera 4 comprende un polímero tal como laminados poliolefinicos (Dow Chemical, Midland, MI), películas de copolímero de acrilonitrilo (BAREX, BP Chemicals, Koln, Alemania), polietilnaftaleno (PEN), tereftalato de polietileno (PET), poliimida, poliuretano, polietileno, películas metalizadas y películas revestidas de vidrio donde estas películas pueden incluir copolímeros de etileno tales como copolímeros de etileno-acetato de vinilo (EVA), y sus combinaciones. En realizaciones preferidas, la capa de barrera comprende poliéster tal como laminado de PET para un polímero tal como poliuretano, polietileno, y copolímeros de etileno. En realizaciones preferidas, la capa de barrera comprende poliéster tales como laminado de PET para copolímeros de etileno tales como copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVA). La capa de barrera como una capa multilaminada tiene un espesor de aproximadamente 0,075 mm (0,3 mil) a aproximadamente 0,125 mm (5 mil); preferentemente 0,025 mm (1 mil) a aproximadamente 0,1 mm (4 mil); más preferentemente 0,0625 mm (1,5 mil) a aproximadamente 0,0875 mm (3,5 mil); y aun más preferentemente 0,025 mm (1 mil) a aproximadamente 0,05 mm (2 mil). El polietileno o capa laminada de EVA de los laminados PET-PE preferidos mejora la adhesión del reservorio del antagonista al soporte y sirve para evitar la extracción fácil del reservorio del antagonista del sistema por el abusador.

30 El reservorio del analgésico 5 está dispuesto en la superficie proximal de la piel de la capa de barrera 4, en la que al menos la superficie en contacto con la piel 6 del reservorio del analgésico 5 es adhesiva. El reservorio del analgésico 5 se puede formar de materiales estándares conocidos en la técnica. Por ejemplo, el reservorio del analgésico se forma de material polimérico hidrófobo y/o lipófilo, tal como, poliuretano hidrófobo, copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVA) y similares. En realizaciones preferidas, el reservorio del analgésico se forma de un adhesivo sensible a la presión farmacéuticamente aceptable, preferentemente un adhesivo basado en poliacrilato o un copolímero en bloque estirénico, que se describe en más detalle a continuación. En realizaciones preferidas, el adhesivo sensible a la presión tiene viscosidad de cizallamiento cero mayor que  $1 \cdot 10^9$  poise a 25° centígrados, determinado por el principio de superposición de tiempo-temperatura de las curvas de viscosidad dinámica a varias temperaturas. Este requerimiento sirve para evitar el flujo frío de adhesivo y el correspondiente aumento de probabilidad de intercambio de analgésico-antagonista en el borde del sistema.

40 El reservorio del analgésico adhesivo 5 o la revestimiento adhesivo 9 está formado de adhesivos sensibles a la presión conocidos en la técnica. Los ejemplos de adhesivos sensibles a la presión incluyen, pero sin limitación, poliacrilatos, polisiloxanos, poliisobutileno (PIB), poliisopreno, polibutadieno, polímeros en bloque estirénicos y similares. Los ejemplos de adhesivos basados en copolímero en bloque estirénico incluyen, pero sin limitación, copolímero en bloque estireno-isopreno-estireno (SIS), copolímero estireno-butadieno-estireno (SBS), copolímeros de estireno-etilbuteno-estireno (SEBS), y sus análogos di-bloque.

45 Los polímeros acrílicos están compuestos de un copolímero o terpolímero que comprende al menos dos o más ejemplos de componentes seleccionados del grupo que comprenden ácidos acrílicos, acrilatos de alquilo, metacrilatos, grupos de monómeros secundarios copolimerizables o monómeros con grupos funcionales. Los ejemplos de monómeros incluyen, pero sin limitación, ácido acrílico, ácidos metacrílico, acrilato de metoxietilo, acrilato de etilo, acrilato de butilo, metacrilato de butilo, acrilato de hexilo, metacrilato de hexilo, acrilato de 2-etilbutilo, metacrilato de 2-etilbutilo, acrilato de isooctilo, metacrilato de isooctilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, acrilato de decilo, metacrilato de decilo, acrilato de dodecilo, metacrilato de dodecilo, acrilato de tridecilo, metacrilato de tridecilo, acrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo, acrilamida, dimetilacrilamida, acrilonitrilo, acrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de dimetilaminoetilo, acrilato de ter-butilaminoetilo, metacrilato de ter-butilaminoetilo, acrilato de metoxietilo, metacrilato de metoxietilo, y similares. Los ejemplos adicionales de adhesivos acrílicos apropiados adecuados en la práctica de la invención se describen en Satas, "Acrylic Adhesives," Handbook of Pressure-Sensitive Technology, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989). Los adhesivos acrílicos están disponibles en el comercio (National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, NJ; Solutia, MA). Otros ejemplos de adhesivos basados en poliacrilato son los siguientes, identificados como números de productos, fabricados por National Starch (Product Bulletin, 2000): 87-4098, 87-2287, 87-4287, 87-5216, 87-2051, 87-2052, 87-2054, 87-2196, 87-9259, 87-9261, 87-2979, 87-2510, 87-2353, 87-2100, 87-2852, 87-2074, 87-2258, 87-9085, 87-9301 y 87-5298.

Los polímeros acrílicos comprenden polímeros reticulados y no reticulados. Los polímeros están reticulados por procedimientos conocidos para proporcionar los polímeros deseados. En realizaciones preferidas, el adhesivo es adhesivo de poliacrilato que tiene una temperatura de transición vítrea (Tg) menos que  $-10^{\circ}\text{C}$ , más preferentemente que tiene una Tg de aproximadamente  $-20^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $-35^{\circ}\text{C}$ . El peso molecular del adhesivo poliacrilato, expresado como peso promedio (MW), en general varía de 25.000 a 10.000.000, preferentemente de 50.000 a aproximadamente 3.000.000 y más preferentemente de 100.000 a 1.000.000 previo a cualquiera de las reacciones de reticulado. Después del reticulado el MW se aproxima a infinito, como es conocido por los involucrados en la técnica de la química de polímeros.

Los sistemas analgésico transdérmicos comprenden reservorios del analgésico que comprende un componente, que incluye un analgésico a una concentración mayor que, igual a o menos que concentración de saturación. Como se describió antes, en realizaciones preferidas el reservorio del analgésico 5, comprende una composición polimérica de fase única, libre de los componentes no disueltos, que contiene una cantidad de analgésico suficiente para inducir y mantener la analgesia en un ser humano durante al menos tres días. El analgésico se selecciona de un grupo que consiste en fentanilo y sus análogos, tales como, alfentanilo, carfentanilo, lofentanilo, remifentanilo, sufentanilo, trefentanilo, y similares. En realizaciones preferidas, el reservorio del analgésico comprende aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,75  $\text{mg}/\text{cm}^2$  de analgésico; preferentemente aproximadamente 0,07 a aproximadamente 1,50  $\text{mg}/\text{cm}^2$  de analgésico; preferentemente aproximadamente 0,08 a aproximadamente 1,25  $\text{mg}/\text{cm}^2$  de analgésico; más preferentemente aproximadamente 0,09 a aproximadamente 1,0  $\text{mg}/\text{cm}^2$  de analgésico; más preferentemente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,75  $\text{mg}/\text{cm}^2$  de analgésico; y aun más preferentemente aproximadamente 0,12 a aproximadamente 0,5  $\text{mg}/\text{cm}^2$  de analgésico. El analgésico debe ser soluble en el polímero que forma el reservorio 3 en una forma que es como se describe a continuación. En realizaciones preferidas, el analgésico está en la forma base y los analgésicos preferidos son fentanilo o sufentanilo. En realizaciones particularmente preferidas, el reservorio del analgésico comprende aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,75  $\text{mg}/\text{cm}^2$  de fentanilo; preferentemente aproximadamente 0,07 a aproximadamente 1,50  $\text{mg}/\text{cm}^2$  de fentanilo; preferentemente aproximadamente 0,08 a aproximadamente 1,25  $\text{mg}/\text{cm}^2$  de fentanilo; más preferentemente aproximadamente 0,09 a aproximadamente 1,0  $\text{mg}/\text{cm}^2$  de fentanilo; más preferentemente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,75  $\text{mg}/\text{cm}^2$  de fentanilo; y aun más preferentemente aproximadamente 0,12 a aproximadamente 0,5  $\text{mg}/\text{cm}^2$  de fentanilo; en el que fentanilo está en una forma base y está completamente disuelto. En realizaciones adicionalmente preferidas, el reservorio del analgésico comprende aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,75  $\text{mg}/\text{cm}^2$  de sufentanilo; preferentemente aproximadamente 0,07 a aproximadamente 1,50  $\text{mg}/\text{cm}^2$  de sufentanilo; preferentemente aproximadamente 0,08 a aproximadamente 1,25  $\text{mg}/\text{cm}^2$  de sufentanilo; más preferentemente aproximadamente 0,09 a aproximadamente 1,0  $\text{mg}/\text{cm}^2$  de sufentanilo; más preferentemente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,75  $\text{mg}/\text{cm}^2$  de sufentanilo; y más preferentemente aproximadamente 0,12 a aproximadamente 0,5  $\text{mg}/\text{cm}^2$  de sufentanilo; en el que sufentanilo está en una forma base y está completamente disuelto.

El material que forma el reservorio del analgésico 5 tiene una solubilidad para el analgésico de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 25% en peso de la composición del polímero total; preferentemente aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 15% en peso; más preferentemente aproximadamente 4% en peso a aproximadamente 12% en peso de la composición del polímero total; y aun más preferentemente aproximadamente 6% en peso a aproximadamente 10% en peso de la composición del polímero total. El reservorio 5, con o sin el revestimiento adhesivo 9, tiene un espesor de aproximadamente 0,0125 mm (0,5 mil) a aproximadamente 0,1 mm (4 mil); preferentemente aproximadamente 0,025 mm (1 mil) a aproximadamente 0,0875 mm (3,5 mil); más preferentemente 0,0375 mm (1,5 mil) a aproximadamente 0,075 mm (3 mil); y aun más preferentemente aproximadamente 0,04 mm (1,6 mil) a aproximadamente 0,05 mm (2 mil). En realizaciones preferidas, el analgésico es fentanilo, preferentemente en la forma base, en el que el material que forma el reservorio 5 tiene una solubilidad para fentanilo de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 25% en peso de la composición del polímero total; preferentemente aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 15% en peso; más preferentemente aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 12% en peso; y aun más preferentemente aproximadamente 7% en peso a aproximadamente 10% en peso de la composición del polímero total. El reservorio 5, con o sin el revestimiento adhesivo 9, tiene un espesor de aproximadamente 0,0125 mm (0,5 mil) a aproximadamente 0,1 mm (4 mil); preferentemente aproximadamente 0,025 mm (1 mil) a aproximadamente 0,075 mm (3 mil); más preferentemente 0,0375 mm (1,5 mil) a aproximadamente 0,0625 mm (2,5 mil); y aun más preferentemente aproximadamente 0,04 mm (1,6 mil) a aproximadamente 0,05 mm (2 mil). En realizaciones adicionalmente preferidas, el analgésico es sufentanilo, preferentemente en la forma base, en el que el material que forma el reservorio 5 tiene una solubilidad para sufentanilo de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 25% en peso de la composición del polímero total; preferentemente aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 15% en peso; más preferentemente aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 12% en peso; y aun más preferentemente aproximadamente 7% en peso a aproximadamente 10% en peso de la composición del polímero total. El reservorio 5, con o sin el revestimiento adhesivo 9, tiene un espesor de aproximadamente 0,0125 mm (0,5 mil) a aproximadamente 0,1 mm (4 mil); preferentemente aproximadamente 0,025 mm (1 mil) a aproximadamente 0,075 mm (3 mil); más preferentemente 0,0375 mm (1,5 mil) a aproximadamente 0,0625 mm (2,5 mil); y aun más preferentemente aproximadamente 0,04 mm (1,6 mil) a aproximadamente 0,05 mm (2 mil).

En realizaciones adicionales, el reservorio del analgésico 5 opcionalmente pueden contener componentes adicionales tales como aditivos, potenciadores de permeación, estabilizantes, colorantes, diluyentes, plastificante, agente adherente, pigmentos, portadores rellenos inertes, antioxidantes, excipientes, agentes de gelificación, anti-irritantes, vasoconstrictores y otros materiales como los generalmente conocidos en la técnica transdérmica, con la condición que tales materiales estén presentes en la siguiente concentración de saturación en el reservorio.

Los ejemplos de potenciadores de la permeación incluyen, pero sin limitación, ésteres de ácidos grasos de glicerina, tales como ácidos cáprico, caprílico, dodecílico, oleico; ésteres de ácidos grasos de isosorbida, sacarosa, polietilenglicol; ácido caproil lactílico; laureth2; acetato de laureth-2; benzoato de laureth-2; ácido carboxílico del laureth-3; laureth-4; ácido carboxílico del laureth-5; oleth-2; piroglutamato oleato de glicerilo; oleato de glicerilo; N-lauroil sarcosina; N-miristoil sarcosina; N-octil-2-pirrolidona; ácido lauraminopropiónico; polipropileno glicol-4-laureth-2; polipropileno glicol-4-laureth-5-dimetil lauramida; lauramida dietanolamina (DEA). Los potenciadores preferidos incluyen, pero sin limitación, piroglutamato de laurilo (LP), monolaurato de glicerilo (GML), monocaprilato de glicerilo, monocaprato de glicerilo, monooleato de glicerilo (GMO), y monolaurato de sorbitano. Los ejemplos adicionales de potenciadores de permeación apropiados se describen por ejemplo, en las Patentes U.S Núm.: 5.785.991; 5.843.468; 5.882.676; y 6.004.578.

En ciertas realizaciones, el reservorio del analgésico comprende materiales capaces de reducir la adhesión rápida, aumentar la viscosidad, y/o endurecer la estructura de la matriz, tal como metacrilato de polimetilo o metacrilato de polibutilo (ELVACITE, fabricado por ICI Acrylics, por ejemplo, ELVACITE 1010, ELVACITE 1020, ELVACITE 20), acrilatos de alto peso molecular, es decir, acrilatos que tienen un peso molecular promedio de al menos 500.000, y similares.

En ciertas realizaciones, en particular con los sistemas adhesivos de copolímero en bloque estirénico, se incorpora un plastificador o agente adherente en la composición de adhesivo para mejorar las características adhesivas. Los ejemplos de agentes adherentes adecuados incluyen, pero sin limitación, hidrocarburos alifáticos; hidrocarburos aromáticos; ésteres hidrogenados; politerpenos; resinas de madera hidrogenadas; resinas adherentes tales como ESCOREZ, resinas hidrocarbonadas alifáticas obtenidas de la polimerización catiónica de las materias primas petroquímicas o la polimerización térmica y posterior hidrogenación de materias primas petroquímicas, adherentes de éster de rosina, y similares; aceite mineral y sus combinaciones.

El agente adherente empleado debe ser compatible con la mezcla de polímeros. Por ejemplo, los copolímeros en bloque estirénicos se pueden formular con resinas adherentes compatibles de caucho, resinas compatibles de bloque final tales como polimetil estireno, o plastificadores tales como aceite mineral. Generalmente el polímero es aproximadamente 5-50% de la composición de adhesivo total, el adherente es aproximadamente 30-85% de la composición de adhesivo total, y el aceite mineral es aproximadamente 2-40% de la composición de adhesivo total.

El parche 1 además comprende un medio de control de la velocidad del analgésico 8 que se dispone en la superficie en contacto con la piel del reservorio del analgésico 6, en el que al menos la superficie en contacto con la piel del medio de control de la velocidad del analgésico 8 es adhesiva. El medio de control de la velocidad del analgésico 8 se obtiene de un material polimérico tal como etileno- acetato de vinilo (EVA), cloruro de polivinilo (PVC), copolímero de etileno-acrilato de etilo, copolímero de butilacrilato de etileno, poliisobutileno (PIB), polietileno (PE) tales como polietileno de densidad baja (LDPE), polietileno de densidad media (MDPE), polietileno de densidad alta (HDPE), y similares, y una combinación de estos; los materiales poliméricos se pueden plastificar. En realizaciones preferidas, el medio de control de la velocidad del analgésico se adhiere a la piel con un material adhesivo acrílico, silicona, o PIB. El medio de control de la velocidad del analgésico tiene un espesor de aproximadamente 0,012 mm (0,5 mil) a aproximadamente 0,125 mm (5 mil); preferentemente 0,025 mm (0,6 mil) a aproximadamente 0,1 mm (4 mil); más preferentemente 0,0625 mm (0,8 mil) a aproximadamente 0,0875 mm (3,5 mil).

El parche 1 además comprende una capa protectora despegable 7. La capa protectora 7 está hecha de un material polimérico que puede estar opcionalmente metalizado. Los ejemplos de materiales poliméricos incluye, polipropileno, poliestireno, poliimida, polietileno, tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno, papel, y similares, y una combinación de estos. En realizaciones preferidas, la capa protectora comprende una lámina de poliéster siliconada.

Con referencia a la Figura 5 una realización preferida del sistema analgésico transdérmico de acuerdo con la presente invención comprende a parche 11, un medio de control de la liberación del antagonista 12, un reservorio del antagonista 13 en el que la superficie distal de la piel del reservorio del antagonista está dispuesta en el medio para controlar la liberación del antagonista 12, una capa de barrera impermeable 14 en la que el reservorio del antagonista 13 está dispuesto en la superficie distal de la piel de la capa de barrera 14, una bolsa formada de la capa de barrera impermeable 14, un reservorio del analgésico 15, un medio de control de la velocidad del analgésico 18, y una capa adhesiva de contacto resistente a la amina 19, cubierto con una capa protectora despegable 17. La capa de barrera impermeable 14 es configurada para proporcionar un volumen central que contiene un reservorio del analgésico 15 en la forma de un gel que tiene disuelto y suspendido analgésico en esta. Si bien las realizaciones preferidas de la presente invención utilizan un adhesivo en línea resistente a amina como se muestra en la Figura 5, se puede emplear otro medio para mantener el sistema sobre la piel. Tal medio incluye un anillo periférico de adhesivo fuera de la vía del analgésico desde el sistema a la piel. En tal caso, el adhesivo no necesita ser resistente a la amina. También se ha contemplado el uso de capas adhesivas u otro medio de sujeción tales como hebillas,

cintas y bandas de brazo elástico. Los elementos 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y 19 se pueden fabricar de materiales similares a los usados en los correspondientes elementos de las Figuras 1-4 mientras que el reservorio del analgésico 15 incluye sistemas acuosos y no acuosos y es preferentemente un material acrílico, basado en silicona o poliisobutileno, que se pueden plastificar y contener potenciadores de permeación, en los que se disuelve y dispersa el analgésico. Una formulación general para la barrera 13, el reservorio del analgésico 15 y el medio de control de la velocidad del analgésico de sistema analgésico transdérmico ilustrado en la Figura 5 es como se describe en la Patente U.S. Núm. 4.588.580.

Una amplia variedad de materiales que se pueden usar para fabricar varias capas de los sistemas analgésicos transdérmicos de acuerdo con la presente invención se han descrito con anterioridad. La presente invención en consecuencia contempla el uso de materiales diferentes que los que se desvelan específicamente en la presente, que incluye los que sean conocidos de aquí en adelante en la técnica como capaces de realizar las funciones necesarias.

### Administración del fármaco

La presente invención proporciona un sistema analgésico transdérmico que tiene potencial de abuso reducido, sin disminuir los efectos terapéuticos o beneficiosos del analgésico cuando el sistema se aplica en la piel. Como se describió antes, el sistema analgésico transdérmico comprende un antagonista en una forma sustancialmente no liberable cuando el sistema se usa como se recomienda y/o durante la exposición incidental al agua, el antagonista se puede liberar del sistema cuando el sistema analgésico se usa en forma abusiva, es decir después de ingerir o sumergir en un disolvente. En particular, el sistema de la presente invención proporciona la liberación controlada del antagonista a una velocidad suficiente para proporcionar una relación de velocidad de liberación limitante del abuso del antagonista al analgésico cuando la forma de dosificación está sujeta al abuso. El sistema analgésico transdérmico impide la liberación del antagonista del sistema después de sujetar el sistema a un paciente humano durante un período de hasta aproximadamente 7 días. En forma adicional el sistema de la invención proporciona la liberación del antagonista a una velocidad suficiente para proporcionar una relación de velocidad de liberación limitante del abuso del antagonista al analgésico después de la ingestión o inmersión del sistema en el disolvente, como se describe con más detalle de aquí en adelante.

En la aplicación en la piel, el analgésico del reservorio del analgésico (5, 15) del sistema transdérmico (1, 11) difunde en la piel donde se absorbe en el torrente sanguíneo para producir un efecto analgésico sistémico. El comienzo de la analgesia depende de varios factores, tales como, potencia del analgésico, la solubilidad y capacidad de difusión del analgésico en la piel, espesor de la piel, concentración del analgésico en el sitio de aplicación de la piel, concentración del analgésico en el reservorio del analgésico, y similares (ver, por ejemplo, Patente U.S. Núm. 4.588.580 para una descripción de permeabilidades relativas y potencias de fentanilo y sus análogos). La concentración del analgésico dentro de los sitios de aplicación de la piel también es significativa para establecer un límite superior del tamaño del sistema analgésico transdérmico y, a la inversa, el límite inferior de la velocidad de administración usable, como se describe en la Solicitud de Patente en trámite Internacional Núm. WO 200274286.

Cuando se desea una analgesia continua el sistema analgésico transdérmico agotado se puede retirar y se aplica un sistema fresco en un nuevo lugar. Por ejemplo, el sistema analgésico transdérmico se puede retirar y reemplazar sucesivamente con un sistema fresco en el fin del período de administración para proporcionar alivio del dolor crónico. Debido a que la absorción del analgésico del sistema analgésico transdérmico fresco en la nueva área de aplicación usualmente ocurre a sustancialmente la misma velocidad que la absorción por el cuerpo del analgésico residual dentro del sitio de aplicación previo del sistema analgésico transdérmico, los niveles sanguíneos permanecerán sustancialmente constantes. En forma adicional, se contempla que las dosis se puedan aumentar con el tiempo y que puede ocurrir el uso concurrente de otros analgésicos para el dolor intercurrente.

En realizaciones preferidas, la invención proporciona un sistema analgésico transdérmico que exhibe una  $C_{máx}$  normalizada que varía de aproximadamente 3,3 a aproximadamente 82,5 ng/ml-(mg/h), preferentemente aproximadamente 6,6 a aproximadamente 50 ng/ml-(mg/h), más preferentemente aproximadamente 13 a aproximadamente 40 ng/ml-(mg/h), y aun más preferentemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 35 ng/ml-(mg/h); y a  $C_{máx}$  estandarizada que varía de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,2 ng/ml- $cm^2$ , preferentemente aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,15 ng/ml- $cm^2$ , más preferentemente aproximadamente 0,008 a aproximadamente 0,1 ng/ml- $cm^2$ , y aun más preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,08 ng/ml- $cm^2$ . El sistema analgésico transdérmico comprende un sistema analgésico transdérmico de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 150  $cm^2$ ; preferentemente aproximadamente 2 a aproximadamente 100  $cm^2$ ; más preferentemente aproximadamente 4 a aproximadamente 50  $cm^2$ , y aun más preferentemente aproximadamente 10 a aproximadamente 20  $cm^2$ . En la administración sobre la piel el sistema analgésico transdérmico exhibe un flujo de analgésico en estado estacionario de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20  $\mu g/h-cm^2$ ; preferentemente aproximadamente 0,75 a aproximadamente 10  $\mu g/h-cm^2$ ; preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 8  $\mu g/h-cm^2$ ; más preferentemente aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5  $\mu g/h-cm^2$ ; más preferentemente aproximadamente 2 a aproximadamente 3  $\mu g/h-cm^2$ , y aun más preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5  $\mu g/h-cm^2$ . Las velocidades de administración en estado estacionario que se pueden obtener de acuerdo con la presente invención varían de aproximadamente 0,1 a

aproximadamente 500 µg/h; preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 300 µg/h; más preferentemente aproximadamente 2 a aproximadamente 250 µg/h; y aun más preferentemente aproximadamente 5 a aproximadamente 200 µg/h.

5 En realizaciones adicionalmente preferidas, la invención proporciona un sistema de fentanilo transdérmico que exhibe a una  $C_{máx}$  normalizada que varía de aproximadamente 3,3 a aproximadamente 82,5 ng/ml-(mg/h), preferentemente aproximadamente 10 a aproximadamente 62 ng/ml-(mg/h), más preferentemente de aproximadamente 16 a aproximadamente 41 ng/ml-(mg/h), y aun más preferentemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 35 ng/ml-(mg/h); y a  $C_{máx}$  estandarizada que varía de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,2 ng/ml-cm<sup>2</sup>, preferentemente aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,15 ng/ml-cm<sup>2</sup>, más preferentemente de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 0,1 ng/ml-cm<sup>2</sup>, y aun más preferentemente de aproximadamente 0,04 a aproximadamente 0,08 ng/ml-cm<sup>2</sup>. El sistema de fentanilo transdérmico es de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 cm<sup>2</sup>; preferentemente aproximadamente 2 a aproximadamente 125 cm<sup>2</sup>; más preferentemente aproximadamente 4 a aproximadamente 100 cm<sup>2</sup>; más preferentemente aproximadamente 5 a aproximadamente 75 cm<sup>2</sup>, y aun más preferentemente aproximadamente 5 a aproximadamente 50 cm<sup>2</sup>. En la administración sobre la piel, el sistema de fentanilo transdérmico exhibe un flujo de analgésico en estado estacionario de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 µg/h-cm<sup>2</sup>; preferentemente aproximadamente 1,5 a aproximadamente 8 µg/h-cm<sup>2</sup>; más preferentemente aproximadamente 2 a aproximadamente 5 µg/h-cm<sup>2</sup>, y aun más preferentemente aproximadamente 2 a aproximadamente 3 µg/h-cm<sup>2</sup>. Las velocidades de administración en estado estacionario que se pueden obtener para un sistema de fentanilo transdérmico de acuerdo con la presente invención varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 µg/h; preferentemente aproximadamente 2 a aproximadamente 250 µg/h; y más preferentemente aproximadamente 5 a aproximadamente 200 µg/h.

25 En realizaciones adicionalmente preferidas, la invención proporciona un sistema de sufentanilo transdérmico que exhibe una  $C_{máx}$  normalizada que varía de aproximadamente 0,04 a aproximadamente 10 ng/ml-(mg/h), preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 8 ng/ml-(mg/h), y más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5,5 ng/ml-(mg/h), y aun más preferentemente aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5 ng/ml-(mg/h); y una  $C_{máx}$  estandarizada que varía de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,05 ng/ml-cm<sup>2</sup>, preferentemente aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,04 ng/ml-cm<sup>2</sup>, más preferentemente de aproximadamente 0,0075 a aproximadamente 0,025 ng/ml-cm<sup>2</sup>, y más preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,02 ng/ml-cm<sup>2</sup>. El sistema de sufentanilo transdérmico comprende un sistema analgésico transdérmico de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 40 cm<sup>2</sup>; preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 35 cm<sup>2</sup>; y más preferentemente aproximadamente 2 a aproximadamente 30 cm<sup>2</sup>. En la administración sobre la piel, el sistema de sufentanilo transdérmico exhibe un flujo de analgésico en estado estacionario de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 µg/h-cm<sup>2</sup>; preferentemente aproximadamente 0,5 a aproximadamente 8 µg/h-cm<sup>2</sup>; más preferentemente aproximadamente 0,75 a aproximadamente 6 µg/h-cm<sup>2</sup>; más preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 5 µg/h-cm<sup>2</sup>; y aun más preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5 µg/h-cm<sup>2</sup>. Las velocidades de administración en estado estacionario que se pueden obtener para un sistema de sufentanilo de acuerdo con la presente invención varían de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 µg/h; preferentemente aproximadamente 0,25 a aproximadamente 150 µg/h; más preferentemente aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 µg/h; más preferentemente aproximadamente 0,75 a aproximadamente 50 µg/h; y aun más preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 40 µg/h.

45 La administración se mantiene durante al menos tres días, y hasta 7 días, el régimen de 3-4 días se considera preferible. En realizaciones preferidas, al menos 3%, pero no más que 40%, de la cantidad total del analgésico del sistema se administra durante aproximadamente las primeras 24 horas de uso; al menos 6%, pero no más que 50%, de la cantidad total del analgésico se administra durante aproximadamente las primeras 48 horas de uso; y al menos 10%, pero no más que 75%, de la cantidad total del analgésico se administra durante el período de administración. En realizaciones preferidas, el sistema analgésico transdérmico es un sistema de fentanilo en el que al menos 5%, pero no más que 40%, de la cantidad total del analgésico en el sistema se administra durante aproximadamente las primeras 24 horas de uso; al menos 15%, pero no más que 50%, de la cantidad total del analgésico se administra durante aproximadamente las primeras 48 horas de uso; y al menos 25%, pero no más que 75%, de la cantidad total del analgésico se administra durante el período de administración. En realizaciones alternativas, el sistema analgésico transdérmico es un sistema de sufentanilo en el que al menos 3%, pero no más que 40%, de la cantidad total del analgésico en el sistema se administra durante aproximadamente las primeras 24 horas de uso; al menos 6%, pero no más que 50%, de la cantidad total del analgésico se administra durante aproximadamente 48 horas de uso; y al menos 10%, pero no más que 75%, de la cantidad total del analgésico se administra durante el período de administración.

60 Como se describió antes, el sistema analgésico transdérmico de la invención proporciona la liberación del antagonista a una velocidad suficiente para proporcionar una relación de velocidad de liberación limitante del abuso del antagonista al analgésico después de la ingestión o inmersión del sistema en el disolvente. En este aspecto, el sistema analgésico transdérmico de la invención proporciona la liberación del antagonista a una velocidad suficiente para bloquear los efectos opioides del analgésico durante las situaciones de abuso. Como se describió antes, y se ilustra en los ejemplos, la velocidad de liberación del el antagonista está controlada por la variación de la

concentración de antagonista en el reservorio del antagonista, el tamaño de partícula de la sal antagonista, la selección del medio de controlar la liberación del antagonista apropiado, y la condición de procesamiento involucrada en la formación del sistema analgésico transdérmico. Como se usa en la presente, "una relación de velocidad de liberación" se refiere a la relación de una velocidad de liberación del antagonista al analgésico durante un período de tiempo dado medido usando técnicas estándares adecuadas. En este aspecto, la presente invención proporciona un sistema analgésico transdérmico en el que la relación de la cantidad del antagonista liberado (es decir, liberación acumulativa) cuando el parche se usa en forma abusiva es la cantidad de analgésico liberado (es decir, liberación acumulativa) cuando el parche se usa en forma abusiva es aproximadamente 0,075: 1 a aproximadamente 30:1, aproximadamente 0,25:1 a aproximadamente 20:1; aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 16:1; aproximadamente 0,5: 1 a aproximadamente 14:1; aproximadamente 0,75:1 a aproximadamente 12: 1; aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 8:1; aproximadamente 2: 1 a aproximadamente 6:1; y aproximadamente 2:1 a aproximadamente 4: 1, donde el período de tiempo de inmersión del sistema en un disolvente, es hasta aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 24 horas, la liberación basada en un procedimiento de ensayo estandarizado (por ejemplo procedimientos de extracción in vitro e in vivo) como se describe con mayor detalle a continuación. Si cualquiera de los procedimientos de ensayo satisface la relación de velocidad de liberación limitante del abuso del antagonista al analgésico, se considera que satisface el requerimiento de que las relaciones de velocidad de liberación sean limitantes del abuso.

Los ejemplos de procedimientos de extracción in vitro se describen con mayor detalle en los siguientes Ejemplos. En general, el sistema analgésico transdérmico se coloca en un medio/solución de extracción estándar, se equilibra a la temperatura deseada y se agita. Los ejemplos de medios de extracción estándares incluyen pero sin limitación medio acuoso tales como agua destilada, una solución salina, medio acuoso que contiene agentes buffer apropiados para proporcionar un pH de aproximadamente 1 a 14 (por ejemplo, medio acuoso que contiene buffer fosfato a pH 6,5), un disolvente acuoso similar a la saliva; disolventes orgánicos tales como alcohol (por ejemplo metanol, etanol, alcohol isopropílico y similares), dimetilfurano, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter, acetona, benceno, tolueno, hexano, pentano, dimetilformamida, formaldehído, acetato de etilo, metil etil cetona; y materiales domésticos comunes tales como, removedor de esmalte de uñas, alcohol para fricciones, glicerina, alcoholes minerales, aguarrás, vodka, aceite de cocina, vinagre, gasolina, querosén, fluidos de limpieza a seco y similares y mezclas de estos. El volumen del medio se ajusta por debajo del límite de solubilidad del analgésico y el antagonista. La temperatura de la extracción puede variar dentro de intervalo de temperatura ambiente a casi cerca de la ebullición, por ejemplo, 25°C, 50°C y 75°C. Se retiran alícuotas del medio de extracción a varios puntos de tiempo, por ejemplo, 0, 2, 5, 15, 60 y 120 minutos, y se diluyen con medio de extracción no usado correspondiente. Las muestras se analizan para determinar el contenido de antagonista y analgésico por HPLC. Si cualquiera de los procedimientos de ensayo satisface la relación de velocidad de liberación limitante del abuso del antagonista al analgésico en cualquier medio/solución de extracción mencionado anteriormente, se considera que satisface el requerimiento de que las relaciones de la velocidad de liberación son limitantes del abuso.

Los ejemplos de procedimientos de extracción in vivo se describen con mayor detalle en los siguientes Ejemplos. En general los sistemas analgésicos transdérmicos se colocan en la cavidad oral de animales, por ejemplo, ratones, ratas, cerdos, gatos, perros, primates (monos), seres humanos y similares durante un período predeterminado, por ejemplo, de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 horas. Al final del período del tiempo de ensayo, los sistemas analgésicos transdérmicos se retiran de la cavidad oral y se dejan secar al aire. Los sistemas analgésicos transdérmicos se analizan para determinar los contenidos de analgésico y antagonista residuales usando procedimientos de extracción estándares seguido por análisis de HPLC en fase inversa.

En ciertos aspectos, la velocidad de liberación del antagonista en el medio de buffer fosfato está controlada por la selección de membrana o la modificación de tensioactivo del medio para controlar la liberación del antagonista. En general, la liberación más baja del antagonista se proporciona con la película de polietileno y la velocidad más rápida del antagonista se proporciona con la membrana Celgard. En los sistemas analgésicos transdérmicos en los que el analgésico es fentanilo, el antagonista es naltrexona, y el medio para controlar la liberación del antagonista comprende materiales de Solupor modificados con Plurónico, la relación de velocidad de liberación de naltrexona a fentanilo es al menos 2:1. En los sistemas analgésicos transdérmicos en los que el analgésico es sufentanilo, la mayor potencia de sufentanilo requiere una velocidad de liberación del antagonista más rápida. Estas velocidades más rápidas se pueden proporcionar con una apropiada selección del medio para controlar la liberación del antagonista tal como uso de Celgard 3501, varios materiales no tejidos, y reservorios del antagonista expuestos donde la velocidad de liberación está controlada por la cantidad de antagonista dentro del reservorio del antagonista y el tamaño de partícula del antagonista.

En aspectos adicionales, la presente invención proporciona un sistema analgésico transdérmico en el que la relación de la cantidad de antagonista administrada durante el uso a la cantidad de analgésico administrada durante el uso es mayor que 1:1000, y preferentemente 1:10.000, de acuerdo con el analgésico y el antagonista usados, la concentración del antagonista en el reservorio del antagonista y la selección del medio para controlar la liberación del antagonista. En aspectos adicionales, la presente invención proporciona un sistema analgésico transdérmico en el que la cantidad de antagonista administrado durante el uso es 0,1 % o menor de 168 h después de la administración. Preferentemente, la cantidad de antagonista liberado cuando el sistema analgésico transdérmico se usa en forma abusiva es 70% o mayor después de 1, 2, 4, 8 o 24 h de actividades de abuso.

Una realización preferida de la presente invención es un sistema analgésico transdérmico que es bioequivalente al sistema de fentanilo DURAGESIC®. En particular, un sistema de fentanilo monolítico de acuerdo con la invención produce sustancialmente los mismos efectos farmacocinéticos (medidos por el área bajo la curva de concentración de fármaco en sangre, plasma o suero-tiempo (AUC) y la concentración pico en plasma o suero (C<sub>máx</sub>) del fármaco) en comparación con el sistema de fentanilo transdérmico DURAGESIC®, cuando se estudia en condiciones experimentales similares, que se describen con mayor detalle de aquí en adelante.

En realizaciones preferidas adicionales, un sistema analgésico transdérmico de la presente invención es farmacológicamente equivalente al sistema de fentanilo DURAGESIC®. En particular, un sistema de sufentanilo monolítico de acuerdo con la invención produce sustancialmente los mismos efectos terapéuticos en comparación con el sistema de fentanilo transdérmico DURAGESIC®, cuando se estudia en condiciones experimentales similares, que se describen con mayor detalle de aquí en adelante.

En general, el estudio de bioequivalencia estándar se realiza de un modo cruzado con un número pequeño de voluntarios, usualmente con 24 a 36 adultos normales sanos. Se administran dosis únicas del fármaco que contiene el producto de ensayo, por ejemplo, sistema de fentanilo transdérmico de acuerdo con la invención, y producto de referencia, por ejemplo, el sistema de fentanilo DURAGESIC®/ DUROGESIC™, y se miden los niveles en sangre, plasma y suero del fármaco con el tiempo. Las características de estas curvas de concentración-tiempo, tales como el área bajo la curva de concentración de fármaco en sangre, plasma o suero-tiempo (AUC) y la concentración pico en plasma o suero (C<sub>máx</sub>) del fármaco, se examinan con procedimientos estadísticos que se describen con mayor detalle de aquí en adelante. En general, se llevan a cabo dos pruebas estadísticas de una cola usando el parámetro transformado por log (AUC y C<sub>máx</sub>) del estudio de bioequivalencia. Las dos pruebas de una cola se llevan a cabo con un nivel de significancia de 0,05 y se calcula el intervalo de confianza de 90%. La formulación/composición de ensayo y de referencia se consideran bioequivalentes si el intervalo de confianza alrededor de la relación del valor promedio (producto de ensayo/referencia) para un parámetro farmacocinético es no menor que 80% en el extremo inferior y no más de 125% en el extremo superior.

En general se considera que dos productos diferentes son "farmacológicamente equivalentes" si producen sustancialmente los mismos efectos terapéuticos cuando se estudian en condiciones experimentales similares, como se demostró a través de procedimientos in vitro e in vivo descritos anteriormente. Los efectos terapéuticos dependen de varios factores, tales como, potencia del fármaco, la solubilidad y la capacidad de difusión del fármaco en la piel, espesor de la piel, concentración del fármaco en el sitio de aplicación de la piel, concentración del fármaco en el reservorio del fármaco, y similares, que se describen con mayor detalle de aquí en adelante. En general, la equivalencia farmacológica se demuestra usando medidas tales como la concentración pico, plasmática o sérica del fármaco normalizada por la tasa del fármaco administrado (es decir C<sub>máx</sub> normalizada como se definió antes) y la concentración pico, plasmática o sérica del fármaco estandarizada por área unitaria del área de administración del fármaco activo del sistema (es decir C<sub>máx</sub> estandarizada como se definió anteriormente).

Cuando se comparan dos productos diferentes cuya velocidad de administración del fármaco es proporcional al tamaño del sistema analgésico transdérmico, no hay diferencia si la concentración pico, plasmática o sérica del fármaco (C<sub>máx</sub>) está normalizada para la tasa del fármaco administrado o estandarizado por área unitaria del área de administración del fármaco activo del sistema, a fin de establecer la bioequivalencia o equivalencia farmacológica. Sin embargo, cuando se comparan dos productos diferentes que tienen diferente velocidad de administración del fármaco por área unitaria, es necesario normalizar la concentración pico en sangre, plasma o suero del fármaco (C<sub>máx</sub>) sobre la base de la tasa de fármaco administrada para establecer la bioequivalencia o equivalencia farmacológica.

#### **Procedimientos de fabricación**

Los sistemas analgésicos transdérmicos se fabrican de la siguiente manera. El reservorio del antagonista y los reservorios de analgésico se fabrican de acuerdo con la metodología conocida que se describe con mayor detalle a continuación.

#### **Reservorio del antagonista**

El reservorio del antagonista se puede formar por la mezcla seca de un antagonista, preferentemente una sal antagonista, con un material polimérico, preferiblemente un material termoformable, con cizallamiento y temperatura altos por medio del uso de equipamiento tal como mezcladores de paletas sigma o extrusoras, en forma discontinua o continua. El extrudido se calandra al espesor deseado entre los revestimientos de liberación, seguido por el laminado a temperatura elevada para una película de barrera y/o un medio de control de la velocidad del analgésico.

En el caso de un proceso semicontinuo, se añade un material polimérico (por ejemplo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo (28% en peso VA)) a una tolva de alimentación de una co-amasadora continua o extrusora de doble tornillo (Coperion Buss Kneader, Stuttgart, Alemania) a una velocidad de aproximadamente 50 libras por hora. Un antagonista, preferentemente una sal antagonista (por ejemplo, dihidrato de clorhidrato de naltrexona) se añade a una segunda tolva a una velocidad de 58,7 libras por hora. La extrusora se opera para producir el extrudido a una velocidad constante de aproximadamente una libra por minuto. Después de salir de la extrusora, la mezcla de

polímero-fármaco se calandra a un espesor deseado (aproximadamente 0,03 mm (1,2 mil)) entre la capa de barrera (por ejemplo, poliéster/EVA) y el revestimiento liberador (película de poliéster siliconada). La estructura trilaminar se enrolla en rodillos receptores para el posterior procesamiento.

5 Los parámetros tales como carga del antagonista, espesor del reservorio del antagonista, selección de la membrana para el medio de control de la velocidad del analgésico, y la modificación del tensioactivo del medio de control de la velocidad del analgésico pueden variar para lograr la velocidad de liberación de antagonista deseada al analgésico para una variedad de circunstancias de abuso, como se ilustra en los Ejemplos de aquí en adelante. En realizaciones preferidas, los tensioactivos se revisten sobre los materiales de membrana que forman el medio de control de la velocidad del analgésico usando técnicas tales como revestimiento por inmersión, revestimiento por grabado, y similares.

### Reservorio del analgésico

15 Los sistemas analgésicos transdérmicos se fabrican de acuerdo con la metodología conocida. Una solución del material polimérico del reservorio del analgésico, como se describió antes, se añade a un mezclador planetario doble, seguido por la adición de cantidades deseadas de analgésico, preferentemente fentanilo, más preferentemente base de fentanilo, y opcionalmente, un potenciador de permeación. Preferentemente, el material polimérico del reservorio del analgésico en un polímero adhesivo, que se solubiliza en disolvente orgánico, por ejemplo, etanol, acetato de etilo, hexano, y similares. El mezclador posteriormente se cierra y activa durante un período de tiempo para obtener uniformidad aceptable de los componentes. El mezclador se une por medio de conectores a una matriz de moldeo adecuada localizada en un extremo de una línea secadora de moldeo/película. El mezclador se presuriza mediante nitrógeno para suministrar la solución a la matriz de moldeo. La solución es moldeada como una película húmeda sobre una red de poliéster siliconada móvil. La red atraviesa las líneas y se usan una serie de hornos para evaporar el disolvente de moldeo a límites residuales aceptables. La película seca del reservorio del analgésico posteriormente se lamina para una barrera seleccionada y el laminado se enrolla sobre los rodillos receptores. En otro proceso, el reservorio del analgésico se puede formar por medio del mezclado en seco y la formación de película térmica mediante el equipo conocido en la técnica. Preferentemente, los materiales se mezclan en seco y se extruden por medio de una matriz ranurada por calandrado a un espesor apropiado. Los parámetros tales como carga del analgésico, espesor del reservorio del analgésico, selecciones del analgésico, selecciones del material y proceso de fabricación se pueden variar para preparar los reservorios del analgésico de la presente invención, como se ilustra en los Ejemplos de aquí en adelante.

### 30 Sistema analgésico transdérmico

En operaciones posteriores, el reservorio del analgésico que contiene intermediario y el reservorio del antagonista que contiene intermediario son laminados y los sistemas transdérmicos individuales se troquelan, separan y envasan en unidad por medio del material de bolsa adecuado. El reservorio del antagonista que contiene intermediario se puede laminar inmediatamente después de secar el reservorio del analgésico que contiene intermediario. Los sistemas analgésicos transdérmicos se envasan en cajas por medio del uso del equipamiento convencional.

### Parte experimental

Los siguientes son ejemplos de realizaciones específicas para llevar a cabo la presente invención. Los ejemplos se ofrecen solo para fines ilustrativos, y no están destinados a limitar el ámbito de la presente invención de ninguna manera.

40 Se han realizado esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperaturas, etc.), pero, obviamente, se pueden permitir cualquier error experimental y desviación.

Los ejemplos específicos de varios sistemas analgésicos transdérmicos de la invención que son capaces de administrar fentanilo y sus análogos durante períodos de tiempo extendidos se describirán en los ejemplos que se exponen de aquí en adelante. Los sistemas analgésicos transdérmicos comprenden los reservorios del analgésico que comprenden un analgésico en una concentración mayor que, igual a, o menor que la concentración de saturación. Los sistemas adhesivo-reservorio de analgésico en que el reservorio del analgésico comprende una formulación de fase única libre de componentes no disueltos que contiene una cantidad de fentanilo en la concentración de subsaturación en la actualidad se consideran preferibles de acuerdo con nuestra invención. En los siguientes ejemplos todos los porcentajes son en peso a menos que se indique lo contrario.

### 50 Ejemplo 1

Se prepararon reservorios de analgésico transdérmico monolíticos de acuerdo con la Figura 1 que contienen 1,5 mg/cm<sup>2</sup> de base de fentanilo. Un adhesivo de poliacrilato (National Starch 87-2287, 100 g) se solubilizó en un disolvente (acetato de etilo, 128 ml). Se añadió base de fentanilo a la solución de adhesivo de poliacrilato en cantidades suficientes para generar una mezcla que contiene 4% en peso de fentanilo en la solución de adhesivo y se agitó para disolver el analgésico. La solución se moldeó en un revestimiento protector despegable tal como una película de poliéster siliconada, y el disolvente se evaporó para proporcionar una capa de reservorio gruesa de 0,05 mm (2 mil).

De modo similar, los reservorios de analgésico transdérmico monolíticos se prepararon usando el adhesivo de poliacrilato (National Starch 87-4287, 100 g), como se describió antes.

#### **Ejemplo 2**

5 Los reservorios de analgésico transdérmico monolíticos se prepararon como se describió en el Ejemplo 1 con las siguientes excepciones. Los materiales se mezclaron en seco, en ausencia de acetato de etilo, y se extrudieron mediante una matriz ranurada seguido por el calandrado a un espesor apropiado.

#### **Ejemplo 3**

10 Los reservorios de analgésico transdérmico monolíticos de acuerdo con la Figura 1 se prepararon de la siguiente manera. Un adhesivo de poliacrilato (National Starch 87-2287, 500 g) y monolaurato de glicerilo (GML, 10 g) se disolvieron en un disolvente (acetato de etilo, 640 ml). Se añadió base de fentanilo a la solución de adhesivo de poliacrilato en cantidades suficientes para generar una mezcla que contiene 4% en peso de fentanilo en la solución de adhesivo y se agitaron para disolver el analgésico. La solución se moldeó sobre un revestimiento protector despegable tal como una película de poliéster siliconada y el disolvente se evaporó para proporcionar una capa de reservorio gruesa 0,045 mm (1,8 mil). Los sistemas transdérmicos de analgésico contenían 0,35 mg/cm<sup>2</sup> de base de fentanilo.

15 De modo similar, los reservorios de analgésico transdérmico monolíticos se preparan por medio del adhesivo de poliacrilato (National Starch 87-4287, 100 g), como se describió anteriormente.

#### **Ejemplo 4**

20 Los reservorios de analgésico transdérmico monolíticos son como se describieron en el Ejemplo 3 con las siguientes excepciones. Los materiales se mezclaron en ausencia de acetato de etilo, y se extrudieron usando una matriz ranurada seguido por calandrado al un espesor apropiado.

#### **Ejemplo 5**

25 Se prepararon reservorios de analgésico transdérmico monolíticos que comprenden respectivamente, 0,25, 0,5, 0,75, 1,0 y 1,1 mg de sufentanilo, por 2,54 cm<sup>2</sup>, en un adhesivo de poliacrilato (National Starch 87-4287, como se describió en el Ejemplo 1 anterior.

De modo similar, los reservorios de analgésico transdérmico monolíticos se prepararon por medio del adhesivo de poliacrilato (National Starch 87-2287, 100 g), que se describió anteriormente.

#### **Ejemplo 6**

30 Se prepararon los reservorios de analgésico transdérmico monolíticos que contienen, 0,25, 0,5, 0,75, 1,0 y 1,1 mg de sufentanilo, y potenciadores de permeación (1 mg) que comprenden piroglutamato de laurilo, monolaurato de glicerol, monocaprilato de glicerol y monocaproato de glicerol, respectivamente por 2,54 cm<sup>2</sup> como se describió en el Ejemplo 5.

#### **Ejemplo 7**

35 El reservorio del analgésico transdérmico descrito antes en los ejemplos 1-6 se laminó en la cara de PET de la capa de barrera PET/EVA (por ejemplo, como se ilustra en la Figura 1) para proporcionar un reservorio del analgésico transdérmico que contiene intermediario.

#### **Ejemplo 8**

40 El reservorio del analgésico transdérmico descrito antes en los ejemplos 1-6 se reviste con un revestimiento adhesivo seguido por la laminación en la cara de PET de la capa de barrera PET/EVA (por ejemplo, como se ilustra en la Figura 3) para proporcionar un reservorio del analgésico transdérmico que contiene intermediario.

#### **Ejemplo 9**

45 El reservorio del analgésico transdérmico descrito anteriormente en los ejemplos 1-6 se lamina en una membrana de control de la tasa de analgésico seguido por la laminación en la cara de PET de la capa de barrera PET/EVA (por ejemplo como se ilustra en la Figura 2) para proporcionar un reservorio del analgésico transdérmico que contiene intermediario.

#### **Ejemplo 10**

El reservorio del analgésico transdérmico descrito anteriormente en los ejemplos 1-6 se lamina en una membrana de control de la tasa de analgésico. La superficie próxima a la piel del membrana de control de la tasa de analgésico se reviste con un revestimiento adhesivo seguido por la laminación en la cara de PET de la capa de barrera

PET/EVA (por ejemplo como se ilustra en la Figura 4) para proporcionar un reservorio del analgésico transdérmico que contiene intermediario.

#### Ejemplo 11

5 El reservorio del antagonista que contiene intermediarios se preparó de la siguiente manera. Un polímero termoflexible (460 g), tal como Engage® copolímero de etileno-octeno, (DuPont-Dow Elastomers, Midland, MI), se colocó dentro de un bol de un mezclador de torque alto. El bol se calentó (150°C) y los pellet de polímero se mezclaron hasta que los pellet de polímero se marcaron suficientemente para proporcionar una masa fundida (10 minutos). El antagonista (clorhidrato de naltrexona USP, 540 g) se añadió al bol de mezcla, y la mezcla se combinó durante aproximadamente 30 minutos. El fundido de polímero se sacó del bol de mezcla y se extruyó entre dos

10 redes móviles: una capa superior de 0,05 mm (2 mil) de película de poliéster/EVA (lado de EVA hacia el fundido) y una capa inferior de 0,075 mm (3 mil) de película de poliéster siliconada. La estructura de película tricapa se pasó a través de los rodillos de calandrado para dar el tamaño adecuado del reservorio del antagonista que se dispone en la capa de barrera a aproximadamente 0,025 mm (1 mil) de espesor. La red móvil se tomó en forma de rollo en el extremo de la línea de extrusión.

15 En un segundo paso a través de la línea, se retiró la intercalación siliconada y una película de polietileno microporosa (SOLUPOR, DSM Solutech, Heerlan, Países Bajos) se laminó por calor al reservorio del antagonista expuesto por medio de una calandra. La membrana microporosa proporciona el medio para controlar la liberación del antagonista para el sistema analgésico transdérmico final. La estructura resultante se tomó en forma de rollo como un producto intermediario que comprende el reservorio del antagonista que se dispone en el medio o capa

20 para controlar la liberación del antagonista.

El reservorio del antagonista que contiene intermediario descrito anteriormente se laminó a una película adhesiva que contiene analgésico que sale de los hornos de secado descritos en los ejemplos 1-6 anteriores, lo que proporciona un laminado de película de seis capas: revestimiento despegable, reservorio del analgésico; que contiene opcionalmente una membrana de control de velocidad, capa de barrera (poliéster, EVA), reservorio del

25 antagonista (polietileno-octeno-naltrexona HCl) y el medio para controlar la liberación del antagonista (polietileno microporoso). El espesor total de la película fue aproximadamente 0,2 mm (8 mil).

La película de seis capas se troqueló en los sistemas analgésicos transdérmicos individuales correspondientes a las áreas de administración de analgésico de 1 cm<sup>2</sup> a 44 cm<sup>2</sup>. En sistemas que contienen fentanilo, la relación de carga de fentanilo a naltrexona en los sistemas finales fue 1:2, y las velocidades de administración de fentanilo de

30 aproximadamente 12,5 a aproximadamente 100 µg/h según el área del sistema. En los sistemas que contienen sufentanilo, la relación de carga de sufentanilo a naltrexona en los sistemas finales fue 1:4-16, y las velocidades de administración de sufentanilo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 12 µg/h según el área del sistema.

#### Ejemplo 12

35 El reservorio del antagonista que contiene intermediarios se preparó de la siguiente manera. Un polímero termoflexible (460 g), tal como Engage® copolímero de etileno-octeno, (DuPont-Dow Elastomers, Midland, MI), se colocó dentro de un bol de un mezclador de torque alto. El bol se calentó (150°C) y los pellet de polímero se mezclaron hasta que los pellet de polímero se marcaron suficientemente para proporcionar una masa fundida (10 minutos). El antagonista (clorhidrato de naltrexona USP, 540 g) se añadió al bol de mezcla, y la mezcla se combinó durante aproximadamente 30 minutos. El fundido de polímero se sacó del bol de mezcla y se extruyó entre dos

40 redes móviles: una capa superior de 0,075 mm (3 mil) de película del revestimiento de liberación de fluoropolímero (película de poliéster revestida con diacrilato de fluorocarbono), y una capa inferior de 0,075 mm (3 mil) de película de poliéster siliconada. La estructura de película tricapa se pasó a través de los rodillos de calandrado para dar el tamaño adecuado del reservorio del antagonista que se dispone en la capa de barrera a aproximadamente 0,025 mm (1 mil) de espesor. La red móvil se tomó en forma de rollo en el extremo de la línea de extrusión.

45 En un segundo paso a través de la línea, se retiró la intercalación siliconada y una película de polietileno microporosa (SOLUPOR, Solutech, Dinamarca) se laminó por calor al reservorio del antagonista expuesto por medio de una calandra. La membrana microporosa proporciona el medio para controlar la liberación del antagonista para el sistema analgésico transdérmico final. La estructura resultante se tomó en forma de rollo como un producto intermediario que comprende el reservorio del antagonista.

50 En el tercer paso a través de la línea, se retiró la intercalación siliconada y una capa adhesiva se laminó en el reservorio del antagonista expuesto por medio de un laminador, que proporciona un laminado de película de cuatro capas: capa adhesiva, capa de barrera, reservorio del antagonista (polietileno-octeno-naltrexona HCl) y medio de control de la liberación del antagonista (polietileno microporoso). La película de cuatro capas se troqueló en unidades individuales correspondientes para formar áreas del sistema moldeado, relleno y sellado (FFS) de 10, 20,

55 30 y 40 cm<sup>2</sup>.

El reservorio del antagonista que contiene intermediarios se prepara de la siguiente manera. La base de fentanilo (1,4 Kg) se suspendió en agua purificada (5 L, USP) en un recipiente. Se mezclaron etanol (25 Kg, USP) y agua (65 L, USP) en un recipiente de presión de 40 galones, la solución se agitó, y dejó enfriar a temperatura ambiente. La

suspensión de fentanilo se añadió a la solución de etanol, por medio de agua (4 L, USP) para lavar el recipiente en forma cuantitativa. En un recipiente separado, se suspendió hidroxietil celulosa (2 Kg, 100.000 [HEC], NF) con agua (4 L). La suspensión de hidroxietil celulosa se añadió por la mezcla con la mezcla de fentanilo en el mezclador de 40 galones. La hidroxietil celulosa restante se lavó con agua (2 L) y se añadió al recipiente mezclador grande. El recipiente se agitó inmediatamente a 100 ciclos/minuto hasta que el reservorio del analgésico mezcla los geles.

El recipiente de presión que contiene el gel de fentanilo se unió a una matriz de colocación del gel multiboquilla montada sobre una máquina de moldeado, relleno y sellado Bodolay (FFS). Un laminado compuesto del revestimiento protector (película de PET-silicona despegable), capa adhesiva (película adhesiva de silicona, 1,57 mil), y medio de control de la velocidad de liberación del analgésico (una película EVA (9%VA), 2 mil) se distribuyó sobre el equipamiento usado para construir los sistemas de llenado y sellado de formas. El reservorio del analgésico se midió en el revestimiento protector/capa adhesiva/medio de control de la velocidad de liberación del analgésico de modo que el gel se ponga en contacto con el medio de control de la velocidad de liberación del analgésico. La capa de barrera (PET/EVA) se distribuyó de modo de cubrir el gel. El componente EVA de la capa de barrera se puso en contacto con la membrana de control de liberación del analgésico. El perímetro de la construcción se laminó por calor, lo que forma la porción analgésica del sistema que forma los sistemas sellados periféricamente con 245 mg de gel del reservorio por 10 cm<sup>2</sup> de área de liberación del fármaco activo del sistema. La película se troqueló en unidades individuales correspondientes a las áreas de administración del analgésico de 10 a 40 cm<sup>2</sup> para formar el reservorio del analgésico que contiene intermediario.

La superficie adhesiva del reservorio del antagonista que contiene intermediario se lamina sobre la capa de barrera del reservorio del analgésico que contiene intermediario para formar el sistema analgésico transdérmico que tiene un reservorio de analgésico por moldeado, relleno y sellado (FFS).

En los sistemas que contienen fentanilo, la relación de carga de fentanilo a naltrexona en los sistemas finales es 0,5 a 4, y las velocidades de administración de fentanilo de aproximadamente 12,5 a aproximadamente 100 µg/h de acuerdo con el área del sistema.

### **Ejemplo 13**

El reservorio del antagonista que contiene intermediario descrito en el Ejemplo 11 se lamina en el reservorio del analgésico descrito en los Ejemplos 9 y 10 anteriores, lo que proporciona un laminado de película de ocho capas: revestimiento despegable, capa adhesiva, analgésico membrana de control de velocidad, reservorio del analgésico (analgésico-capa adhesiva), capa de barrera (poliéster, EVA), reservorio del antagonista (polietileno octeno-naltrexona HCl) y medio de control de la liberación del antagonista (polietileno microporoso).

La película de ocho capas se troquela en sistemas analgésicos transdérmicos individuales correspondientes a las áreas de administración del analgésico de 5,5 a 44 cm<sup>2</sup>. En los sistemas que contienen fentanilo, la relación de carga de fentanilo a naltrexona en los sistemas finales es 1: 2, y las velocidades de administración de aproximadamente 12,5 a aproximadamente 100 µg/h de acuerdo con el área del sistema. En sistemas que contienen sufentanilo, la relación de carga de sufentanilo a naltrexona en los sistemas finales es 1:4-16, y las velocidades de administración de sufentanilo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 12 µg/h de acuerdo con el área del sistema.

### **Ejemplo 14**

Un polímero termoformable, elastómero de poliolefina (460 g), tal como Engage® copolímero de etileno-octeno, (DuPont-Dow Elastomers, Midland, MI.), se mezcló por fusión (88-100°C) con dihidrato del clorhidrato de naltrexona (690 g) durante aproximadamente 1,5 a 2,5 horas. La mezcla se extruyó entre los revestimientos de liberación diferencial, se calandró a un espesor de 0,025 mm (1 mil) para formar un reservorio del antagonista. El reservorio del antagonista se laminó en la cara de PE de una película de barrera PET-PE (Mediflex 1203, Milan, St. Albans, VT), a 0-100°C, 71 psig, 121,92 cm/min (4 ft/min). El revestimiento de liberación restante se retiró y las capas de barrera se laminaron a 60°C, 38 psig, 121,92 cm/min (4 ft/min). El medio de control de la velocidad de liberación del antagonista, por ejemplo, Solupor 10P05A, Solupor modificada por Plurónico, polipropileno microporoso Celgard (Grades 3401 y 3501), polipropileno no tejido, y película de polietileno se laminaron al reservorio del antagonista entre 60 y 90 psig, 121,92 cm/min (4 ft/min).

La cara de PET del reservorio del antagonista que contiene intermediario descrito antes se laminó en la película adhesiva que contiene analgésico que sale de los hornos de secado descritos en los Ejemplos 1-6 anteriores, a 731,52 cm/min (24 ft/min), 25°C, 70 psig. El revestimiento se reemplazó con un revestimiento de liberación por ranura para permitir la extracción fácil del revestimiento, y se troqueló en las dimensiones deseadas, 5,5 a 44 cm<sup>2</sup>.

### **Ejemplo 15**

Un polímero termoformable, tal como copolímeros de etileno-acetato de vinilo Elvax® 210 (1,61 Kg, 28% de acetato de vinilo, E.I. DuPont de Nemours, Wilmington, DE), se mezcló por fusión (77-88°C) con dihidrato de clorhidrato de naltrexona (1,89 Kg) durante aproximadamente 1,5 a 2,5 horas. La mezcla se extruyó entre los revestimientos de liberación diferenciales, y se calandró (0,031 mm) para formar un reservorio del antagonista. El reservorio del

antagonista se laminó a la cara de EVA de una película de barrera PET-EVA (Scotchpac 9733, 3M, Minneapolis, MN), a 80-85°C, 70-90 psig, 121,92-579,12 cm/min (4-19 ft/min). Se retiró el revestimiento de liberación restante y el medio de control de la velocidad de liberación del antagonista, polietileno microporoso (por ejemplo, Solupor 10P05A, o Solupor modificado con Plurónico) se laminó al reservorio del antagonista entre 80-85°C, 50-54 psig, 121,92-731,52 cm/min (4-24 ft/min).

La cara de PET del reservorio del antagonista que contiene intermediario descrito anteriormente se laminó en la película adhesiva que contiene analgésico que sale de los hornos de secado descritos en los Ejemplos 1-6 anteriores, a 731,52 cm/min (24 ft/min), 25°C, 70 psig. El revestimiento se reemplazó con un revestimiento de liberación por ranura para permitir la extracción fácil del revestimiento, y se troqueló en sistemas analgésicos transdérmicos individuales que corresponden a las áreas de administración del analgésico de 5,25 a 44 cm<sup>2</sup>.

#### Ejemplo 16

El reservorio del antagonista que contiene intermediario descrito en los Ejemplos anteriores se preparó con las siguientes excepciones. El medio de control de la liberación del antagonista se preparó de la siguiente manera. Las soluciones de Plurónico F108NF (0,5, 1,0, y 2,0% en peso) se prepararon en un disolvente (3% de agua: 97% de etanol). El material de Solupor 10P05A se revistió con las soluciones de Plurónico y se secó a temperatura ambiente durante la noche, lo que proporciona los pesos de revestimiento de 35 µg/cm<sup>2</sup>, 50 µg/cm<sup>2</sup>, y 90 µg/cm<sup>2</sup> para 0,5, 1,0, y 2,0% en peso de las soluciones de Plurónico, respectivamente. Estos medios de control de la liberación del antagonista, es decir las membranas modificadas por tensioactivo se laminaron en el reservorio del antagonista como se describió en los ejemplos previos.

#### Ejemplo 17

El reservorio del antagonista que contiene intermediario descrito en los Ejemplos anteriores se prepara con las siguientes excepciones. El medio de control de la liberación del antagonista (una membrana cargada con sal que forma poros in situ después de la exposición al agua) se prepara de la siguiente manera. Los copolímeros de etileno-acetato de vinilo (EVA) con 28% de monómero de acetato de vinilo (Elvax 210, E. I. DuPont de Nemours, Wilmington, DE) se añaden a la tolva de un criomolino (10 Kg). El criomolino se carga posteriormente hasta la marca con nitrógeno líquido y se sella la parte superior. El molino se activa durante aproximadamente 10 minutos y los pellet de polímero se trituran a una tamaño de partícula promedio de aproximadamente 0,05 mm, y se secan (por medio del uso de una corriente de aire caliente) para obtener el polímero molido.

Se añade cloruro de sodio en polvo, con aproximadamente 2% de sulfato de magnesio, (National Formulary, aproximadamente 10 Kg) a la tolva de un mezclador en V. El polímero molido (10 Kg) posteriormente se añade a la tolva. La tolva se activa para rotar durante aproximadamente 15 minutos, para obtener una mezcla de polvo que es una mezcla consistente de polímero y cloruro de sodio.

La mezcla en polvo se alimenta continuamente en el puerto de adición de una extrusora de tornillo simple, cuyas secciones de calentamiento se precalientan a aproximadamente 110°C. En el final de la extrusora, se une una matriz flex-nip que ha sido ajustada para un espesor de salida de aproximadamente 0,25 mm (10 mil). La extrusora se opera para producir una película que se incorpora a los rodillos de una calandra de tres rodillos. El rollo de presión se ajusta para producir una película continua que sale de la calandra que es de aproximadamente 0,03 mm (1,5 mil) de espesor. Esta película se enrolla en los rodillos receptores para el uso de manufactura posterior.

Este medio de control de la liberación del antagonista, es decir película que contiene sal se lamina en el reservorio del antagonista como se describió en los ejemplos previos. Los sistemas finales se troquelan y envasan. Después de la inmersión de tales sistemas en agua, la capa de cloruro de sodio desorbe rápidamente la sal soluble en agua. La película resultante forma una membrana microporosa in situ que proporciona una relación de velocidad de liberación del antagonista al analgésico de menos de 2:1 y hasta 20:1.

#### Ejemplo 18

El reservorio del antagonista que contiene intermediarios como se describió en los Ejemplos 11-17 se fabrica por medio del uso de un proceso continuo alternativo. Se usa un alimentador gravimétrico o volumétrico para alimentar el polímero termoplástico en una extrusora de tornillo doble, extrusora de tornillo simple recíprocante ("co-amasadora") o aparato de composición continuo. El antagonista se incorpora de una manera similar en el polímero fundido y se mezcla, y extrude en una calandra en el laminado del reservorio del antagonista intermediario. Alternativamente, la mezcla se extrude en una cadena o barra, se corta en pellets (aproximadamente 5-10 mm) y posteriormente se extrude en una segunda etapa.

#### Ejemplo 19

El reservorio que contiene antagonista intermediario descrito en los Ejemplos 11-18 se prepara con la siguiente excepción. El reservorio del antagonista intermediario se reviste por extrusión directamente en la cara de EVA de la capa de barrera en un rodillo frío y la capa de control de la velocidad del antagonista se lamina en la misma etapa del proceso.

**Ejemplo 20**

Los sistemas fabricados de acuerdo con los Ejemplos 11-19 se usaron para estudiar la liberación de naltrexona del sistema después de la inmersión en agua a temperatura ambiente, es decir temperatura de sala. Los sistemas analgésicos transdérmicos se sumergieron en agua destilada. Después de los intervalos de tiempo seleccionados, los sistemas se movieron a los medios de extracción frescos. Esta operación se repitió durante un tiempo total de 24 horas. La naltrexona liberada durante este procedimiento de ensayo combinó la velocidad y grado de fentanilo liberado como se determinó después de realizar un procedimiento de ensayo similar para medir la liberación de opioide. Estos sistemas liberaron naltrexona a fentanilo en una relación de 2:1 durante al menos de un período de una hora de inmersión en agua.

**Ejemplo 21**

Los sistemas fabricados de acuerdo con los Ejemplos 11-20 se usaron para estudiar la liberación de naltrexona del sistema después de la inmersión en un medio acuoso regulado que contiene buffer fosfato a pH 6,5 a temperatura ambiente, es decir temperatura de sala o a temperatura de ebullición. El volumen del medio se ajustó por debajo del límite de solubilidad del antagonista y el analgésico.

La velocidad de liberación del antagonista en el medio regulado con fosfato está controlada por la selección de membrana o modificación del tensioactivo del medio para controlar la liberación del antagonista. Las Figuras 6-16 ilustran los perfiles de la velocidad de liberación para varios sistemas analgésicos transdérmicos descritos en los Ejemplos anteriores. Las Figuras 6, 7 y 8 ilustran la liberación acumulativa de naltrexona desde un medio de control de la liberación del antagonista Solupor revestido con Plurónico. Las Figuras 9 y 10 ilustran la velocidad de liberación y liberación acumulativa de naltrexona, respectivamente, de un medio de control de la liberación del antagonista Celgard 3401. Las Figuras 11 y 12 ilustran la velocidad de liberación y liberación acumulativa de naltrexona, respectivamente, de un medio de control de la liberación del antagonista LDPE impermeable. Las Figuras 13 y 14 ilustran la velocidad de liberación y liberación acumulativa de naltrexona, respectivamente, de un medio de control de la liberación del antagonista Celgard 3501. Las Figuras 15 y 16 ilustran la velocidad de liberación y liberación acumulativa de naltrexona, respectivamente, de un medio de control de la liberación del antagonista de propileno no tejido. Cada una de las Figuras 9-16 ilustra los datos de los experimentos por triplicado (#1, 2 y 3) y los datos promedio.

**Ejemplo 22****Estudios de extracción**

Un sistema analgésico transdérmico intacto no usado ( $100 \mu\text{g/h}$ ,  $42\text{cm}^2$ ) se colocó en el medio/solución de extracción estándar (aproximadamente 300 ml) equilibrado a la temperatura deseada. Los ejemplos de medio de extracción estándar usados incluyen materiales domésticos tales como agua destilada, vodka, alcohol para fricciones, aceite de cocina, mezcla de vinagre/agua, y acetona. Se extrajo una alícuota del medio de extracción (1 ml) a 0, 2, 5, 15, 60 y 120 minutos y se diluyó con medio de extracción no usado (5 ml). Las muestras se analizaron para determinar el contenido de naltrexona y fentanilo por HPLC. Las extracciones se realizaron a  $25^\circ\text{C}$  y se repitieron a  $50^\circ\text{C}$  y  $75^\circ\text{C}$  (si fuera posible). La relación de velocidad de liberación de antagonista a analgésico varió de aproximadamente menos que 0,1:1 a aproximadamente 3,6:1.

**Ejemplo 23**

Los sistemas transdérmicos fabricados en el Ejemplo 11 se adhirieron a una sección de epidermis humana que había sido extirpada previamente del tejido dérmico subyacente usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica. El sándwich sistema/piel se colocó en una célula de difusión de Franz. El número de muestras replicadas fue 12. El aparato entero se sumergió en un baño de agua termostatazado a  $32^\circ\text{C}$ . El compartimiento receptor de la célula se cargó con buffer fosfato acuoso a pH 6,5. El compartimiento receptor se muestreó en intervalos seleccionados durante un período de tres días. Las soluciones se analizaron para determinar fentanilo y naltrexona por medio de técnicas de ensayo de HPLC sensibles. Mediante la concentración de fentanilo/ naltrexona, área de difusión, volumen de muestra e intervalo de tiempo de muestreo, se calculó el flujo de fentanilo/naltrexona. Los resultados mostraron que después de un período de comienzo transitorio, el flujo de fentanilo promedio fue aproximadamente  $2 \mu\text{g/h-cm}^2$ , mientras que el flujo de naltrexona fue un valor menor que el límite de detección del ensayo (es decir  $\ll 0,1 \mu\text{g/h-cm}^2$ ).

**Ejemplo 24****Estudios de sensibilización**

Los sistemas se prepararon de la siguiente manera:

Se usaron cobayos lampiños macho (Charles River Laboratories, Boston, MA) para evaluar el potencial de sensibilización de una aplicación dérmica de 48 horas de un sistema transdérmico ( $2,5 \text{ cm}^2$ ). El sistema transdérmico estaba compuesto de un adhesivo cutáneo (NS Duro-Tak 87-2287 o NS Duro-Tak 87-4287), una

película de barrera, un polímero con (sistema analgésico transdérmico) y sin (sistema placebo transdérmico) naltrexona HCl, y una capa de soporte porosa. Los cobayos se dividieron en los siguientes seis grupos:

**Tabla 1**

Grupo	N	Tratamiento de inducción y tratamientos de estímulo
1	5	Tratamiento de inducción: Sistema de placebo transdérmico (adhesivo 2287)
		Tratamientos de estímulo: Sistema de placebo transdérmico (adhesivo 2287) Sistema analgésico transdérmico (adhesivo 2287)
2	5	Tratamiento de inducción: Sistema de placebo transdérmico (adhesivo 4287)
		Tratamientos de estímulo: Sistema de placebo transdérmico (adhesivo 4287) Sistema analgésico transdérmico (adhesivo 4287)
3	10	Tratamiento de inducción: Sistema de placebo transdérmico (adhesivo 2287)
		Tratamientos de estímulo: Sistema de placebo transdérmico (adhesivo 2287) Sistema analgésico transdérmico (adhesivo 2287)
4	10	Tratamiento de inducción: Sistema de placebo transdérmico (adhesivo 4287)
		Tratamientos de estímulo: Sistema de placebo transdérmico (adhesivo 4287) Sistema analgésico transdérmico (adhesivo 4287)
5	5	Tratamiento de inducción: 0,05% (p/v) 1-cloro-2-4-dinitro benceno (DNCB) en acetona (control positivo)
		Tratamientos de estímulo: Acetona 0,05% de DNCB
6	5	Control sin tratamiento
<sup>a</sup> Concentración nominal de naltrexona HCl por sistema = 3,44 mg		

- 5 Durante el período de inducción, los animales de los grupos 1-5 recibieron nueve inducciones tópicas en el área cutánea dorsal durante 21 días (3 aplicaciones por semana) de sus artículos de ensayo o control respectivos. Cada aplicación se usó durante aproximadamente 48 horas excepto para DNCB (control positivo), que se usó durante 24 horas. Antes de cada aplicación dérmica y después del retiro del sistema, los sitios de la piel se limpiaron con un hisopo con alcohol y se secaron con una almohadilla de gasa. Los márgenes de los sitios de aplicación de cutánea se marcaron con un lápiz marcador cutáneo después de retirar el sistema. En los Grupos 1-4, se evaluaron los sitios para irrigación cutánea 2±0,5 horas después de retirar el sistema para la primera inducción, y 2±0,5 y 24±1 horas después de retirar el sistema para la última inducción. Para el Grupo 5, después de retirar las primera y última
- 10

aplicaciones de inducción, se evaluaron los sitios para determinar irritación cutánea primaria y acumulativa, respectivamente,  $2\pm 0,5$  y  $24\pm 1$  horas después de retirar el sistema.

En aproximadamente 10 a 14 días después de la aplicación de la última inducción, cada cobayo se estimuló de acuerdo con el tratamiento presentado en la tabla. Cada aplicación tópica se usó durante aproximadamente 48 horas excepto para DNCB (control positivo), que se usó durante 24 horas. Todos los sitios de aplicación se calificaron para irritación aproximadamente  $2\pm 0,5$ ,  $24\pm 1$ , y  $48\pm 1$  horas después de retirar del artículo de estímulo. Toda la calificación se realizó por medio de una escala de Draize modificada (0-4 para eritema y 0-4 para edema). Las respuestas se definieron como positivas para la sensibilización si las puntuaciones combinadas de eritema y edema fueron  $\geq 2$  a 48 horas después del estímulo.

Las puntuaciones de irritación promedio para los sistemas con el sistema de antagonista transdérmico (adhesivo 2287) después de la primera y última aplicaciones de inducción fueron similares sin evidencia de irritación acumulativa y categorizaron el sistema transdérmico como irritante leve. Las puntuaciones de irritación promedio para el sistema de antagonista transdérmico (adhesivo 4287) después de la primera y última aplicaciones de inducción fueron similares sin evidencia de irritación acumulativa y categorizaron el sistema transdérmico como irritante bajo a moderado.

No se observó evidencia de sensibilización en ninguno de los cobayos inducidos y estimulados con el sistema de placebo transdérmico o sistema de antagonista transdérmico. Esto categoriza los sistemas transdérmicos como portadores de un débil potencial de sensibilización. Se indujo una respuesta de sensibilización en todos los cobayos inducidos y estimulados con el control positivo, DNCB, lo que confirma que se puede inducir una respuesta en este modelo.

El fabricante de los adhesivos de acrilato para la piel también ha realizado pruebas de seguridad en cada adhesivo, que incluyen un estudio de sensibilización de Buehler. Los datos respaldan el uso seguro de cada adhesivo.

Un estudio de GLP realizado en cobayos lampiños conscientes reveló que el gel de naltrexona inyectado por vía intradérmica o aplicado tópicamente tiene una potencial de sensibilización por contacto moderada a fuerte en las condiciones del estudio. Se realizó un segundo estudio GLP en cobayos lampiños conscientes con sistemas transdérmicos de placebo y antagonista. No se observó evidencia de sensibilización en ninguno de los cobayos inducidos y estimulados con los sistemas de placebo transdérmicos o los sistemas de antagonista transdérmicos. Esto categoriza los sistemas transdérmicos como portadores de un potencial de sensibilización débil. Se indujo una respuesta de sensibilización en todos los cobayos inducidos y estimulados con el control positivo, DNCB, lo que confirma que se puede inducir una respuesta en este modelo (los detalles del estudio se presentan más adelante). El fabricante dispone de los datos de seguridad adicionales sobre los adhesivos de acrilato para la piel usados en estos estudios. Los datos respaldan el uso seguro en un estudio de sensibilización clínica en los sistemas transdérmicos con y sin naltrexona en el soporte.

### Ejemplo 25

#### Estudio de irritación cutánea

Se realizó un estudio de irritación cutánea GLP en cobayos lampiños conscientes (cepa IAF:HA-HO-hr) para evaluar el potencial de irritación de varios sistemas analgésicos transdérmicos que contienen sufentanilo después de una aplicación tópica única de 72 horas. Se analizaron dos sistemas transdérmicos (que tienen un espesor de 0,025 mm (1,0 mil) y 0,05 mm (2,0 mil)) compuestos de un adhesivo cutáneo (NS Duro-Tak 87-4287) que contiene base de sufentanilo, y una capa de soporte (como se describió en el Ejemplo 11). El flujo de la base de sufentanilo in vitro de ambos sistemas fue aproximadamente  $0,60 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ . Cada uno de los seis cobayos tenía un sistema de cada espesor aplicado en las áreas cutáneas dorsales intactas durante 72 ( $\pm 1$ ) horas. Los sitios se calificaron para eritema, escara y edema a 30-40 minutos, 24 ( $\pm 1$ ), y 48 ( $\pm 1$ ) horas después de retirar los artículos de ensayo. Se calificó cada sitio de aplicación, mediante la escala de Draize de 0-4 para eritema y 0-4 para edema. Se calcularon los índices de irritación primaria (PII).

Se observó irritación leve después de la aplicación de todos los sistemas. No se produjeron cambios en la condición clínica. Los sistemas se pueden usar en un estudio clínico humano de aplicación única en un período de uso de hasta 72 horas.

### Ejemplo 26

Se usaron cerdos miniatura Yucatán para evaluar la toxicidad sistémica potencial después de la administración intraoral de un sistema analgésico transdérmico. El sistema transdérmico estaba compuesto de un adhesivo cutáneo (NS Duro-Tak 87-4287) con fentanilo, una película de barrera, un polímero con naltrexona HCl, y una capa de soporte porosa (como se describió en el Ejemplo 14). Los sistemas analgésicos transdérmicos, con naltrexona HCl en el soporte, contenían aproximadamente 8,8 mg de fentanilo por sistema y 35,2 mg de naltrexona HCl ( $0,4 \text{ mg}/\text{cm}^2$ , en un sistema de  $22 \text{ cm}^2$ ).

5 Se usaron cerdos miniatura Yucatán hembra sanos, obtenidos de S&S Farms (Ranchita, CA), con peso de 19-27 kg, y al menos 6 meses de edad. Los cerdos se identificaron con muescas en las orejas. Se sedaron cinco animales y se anestesiaron con aproximadamente 4 mg/kg de Telazol® e Isoflurano (para la canulación de la oreja), respectivamente, y los sistemas se colocaron en sus cavidades orales durante 11-30 minutos. Se discontinuó la anestesia y los animales se dejaron recuperar. Los animales fueron controlados estrechamente por los signos clínicos.

10 Los sistemas analgésicos transdérmicos se retiraron de la cavidad oral y se dejaron secar. Se realizó el análisis del fármaco residual en los cinco sistemas de antagonista transdérmico administrados. Como se tabula en la Tabla 2, tanto el fentanilo como la naltrexona se liberaron del parche en la cavidad oral. La relación de la velocidad de liberación de naltrexona a fentanilo fue aproximadamente 6:1 a aproximadamente 8:1. No se observó toxicidad por fentanilo en cuatro de los cinco animales dosificados.

**Tabla 2**

Cerdos dosificados con sistema de antagonista transdérmico					
Animal	Peso (kg)	Tiempo de exposición total(min)	Cantidad de Naltrexona liberada (mg)	Cantidad de fentanilo liberado (mg)	Relación de velocidad de liberación de Naltrexona: Fentanilo
1	20,3	30	12,3	1,52	8:1
2	22,3	11	5,12	0,81	6:1
3	27,5	26	10,9	1,32	8:1
4	19,8	27	8,24	1,28	6:1
5	23	20	10,78	1,38	8:1

**Ejemplo 27****15 Estudio de la relación de sufentanilo/naltrexona en ratas**

20 A grupos de ratas macho (CRL:CD® (SD) IGSBR) se les administraron los siguientes agentes de ensayo por vía intravenosa en una vena de la cola: clorhidrato de naltrexona solo, sufentanilo solo, o clorhidrato de naltrexona seguido inmediatamente por sufentanilo. El objetivo del estudio fue determinar las dosis de naltrexona que pueden antagonizar efectivamente el perfil de efecto opioide grave inducido por una dosis intravenosa preseleccionada de sufentanilo (18,75 µg/kg). Los grupos de dosis se sintetizan en la siguiente tabla.

**Tabla 3**

Naltrexona <sup>1</sup>	Sufentanilo <sup>1</sup>	Relación de Naltrexona/Sufentanilo	Número de ratas
-	18,75	NA	8
300	-	NA	3
300	18,75	16:1	4
150	18,75	8:1	4
75	18,75	4:1	4
18,75	18,75	1:1	4
1 = (µg/kg iv)			

25 Después de la inyección de los agentes de ensayo, se observaron los animales por los signos clínicos. La naltrexona fue efectiva para bloquear los efectos inducidos por opioide de sufentanilo en relaciones de dosis de naltrexona:sufentanilo de 4:1, 8:1, y 16:1. La duración del antagonismo de naltrexona fue comparable en cada una

de las tres relaciones de dosis y pareció durar tanto tiempo como persistieron los signos clínicos en el grupo control de sufentanilo (generalmente 1-2 horas). La relación de dosis de 1:1 naltrexona:sufentanilo fue menos efectiva para bloquear los signos clínicos inducidos por sufentanilo, pero los signos clínicos en esta relación de dosis fueron generalmente menos severos y de duración más corta que el grupo control de sufentanilo. La naltrexona (300 µg/kg) administrada sola a las ratas (N=3) no produjo efectos evidentes. Las Figuras 17 y 18 ilustran el efecto de la naltrexona sobre los signos clínicos inducidos por sufentanilo en las ratas (dentro de 30 minutos después de la dosificación).

### Ejemplo 28

Evaluación del potencial de sensibilización por contacto de los sistemas transdérmicos en individuos sanos

El potencial de sensibilización por contacto de los componentes del sistema analgésico transdérmico en individuos sanos se realizó por medio de varios parches de antagonista transdérmico como se describió en el Ejemplo 11 anterior: Sistema A: sistema analgésico transdérmico (placebo) con naltrexona (44 cm<sup>2</sup>); y Sistema B: sistema analgésico transdérmico (placebo) (44 cm<sup>2</sup>).

Un objetivo secundario fue demostrar concentraciones de naltrexona sérica no cuantificables.

El estudio fue un estudio aleatorizado, doble ciego, de centro único con Fases de Inducción, Reposo y Estímulo.

En el presente estudio, 240 individuos recibieron el sistema A y 60 individuos recibieron el sistema B. El sistema A (sistema analgésico transdérmico de placebo con naltrexona) contiene un revestimiento de liberación de poliéster, un adhesivo de poliacrilato, y un soporte de poliéster laminado en una película de polietileno con una capa de naltrexona-polietileno. El sistema B (sistema analgésico transdérmico de placebo sin naltrexona) contiene un revestimiento de liberación de poliéster, un adhesivo de poliacrilato, y un soporte de poliéster laminado en una película de polietileno con una capa de polietileno.

Durante la Fase de Inducción, cada individuo recibió el sistema A o sistema B, para un total de nueve sistemas consecutivos aplicados en el mismo sitio de la piel durante un total de 21 días. Si el sitio de aplicación debía cambiar debido a reacciones cutáneas severas de un sistema de aplicación previo, se usó un sitio diferente en el mismo brazo para continuar con el plan de aplicación de 21 días. Cada sistema se usó continuamente durante dos o tres días (48 o 72 horas) ± 4 horas. El sistema se aplicó a sitios de la piel sobre la parte superior externa del brazo. Inmediatamente después del retiro del sistema de la fase de inducción, y 24 horas después de retirar el sistema de la última fase de inducción, se evaluó el sitio de aplicación para las reacciones tóxicas por medio de una escala de graduación estándar.

Durante la Fase de Reposo, que comenzó después de la Fase de Inducción, no hubo aplicación durante dos semanas. Durante la Fase de Estímulo, que comenzó después de la Fase de Reposo, se aplicaron dos sistemas (un A y un B) a los sitios de la piel sin tratamiento en la parte superior externa del brazo no usada en la Fase de Inducción y se utilizaron durante 48 horas. Después de retirar los sistemas analgésicos transdérmicos de la Fase de Estímulo, los sitios de la piel se evaluaron para determinar reacciones de irritación y sensibilización tóxica a 0,5, 24, 48, y 72 horas después de retirar. Cualquier reacción de sensibilización cuestionable se confirmó por un re-estímulo que se aplicó en sitios nuevos 24 horas después de retirar los sistemas de la primera Fase de Estímulo. Dos sistemas (uno A y uno B) se aplicaron a sitios cutáneos sin tratamiento sobre la parte superior externa del brazo no usada en la Fase de Inducción (o en la parte superior del tórax, si es necesario) en la evaluación de 24 horas del primer estímulo y se usaron durante 48 horas. Estos se retiraron y se realizaron evaluaciones de seguimiento a 0,5, 24, 48, y 72 horas pos-retirada. Después del retiro de cada sistema de la Fase de Inducción, se evaluó el sitio de aplicación para determinar las reacciones tóxicas y adherencia, por medio de una escala de graduación estándar.

Se extrajeron muestras de sangre para el análisis de las concentraciones de naltrexona antes de la aplicación del sistema en el día 1 y antes del retiro del sistema en los días 17, 19, y 22. El suero se extrajo de las muestras de sangre por medio de procedimientos estándares. Las muestras de suero se analizaron por medio de un procedimiento de cromatografía líquida- espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS) validado. El límite inferior de cuantificación fue aproximadamente 5 µg/ml.

Los sistemas analgésicos transdérmicos demostraron niveles aceptables de adhesión e irritación. No se observó evidencia de sensibilización. La concentración de naltrexona en la mayor parte de las muestras de suero fue inferior a los límites cuantificables. Por consiguiente, no hubo evidencia de administración sistémica de naltrexona.

### Ejemplo 29

#### Estudios de actividad

El objetivo primario de este estudio fue evaluar las concentraciones de naltrexona sérica después de la aplicación de un sistema analgésico transdérmico de placebo con sistema de naltrexona en diversas condiciones (actividad normal, ducha y ejercicio físico).

El objetivo secundario fue evaluar naltrexona residual en los sistemas usados después de un período de uso de 4 horas en varias condiciones (actividad normal, ducha y ejercicio físico).

5 El estudio fue un estudio cruzado de dos secuencias en tres períodos de 4 horas, aleatorizado, abierto, de centro único. Los individuos se asignaron aleatoriamente a uno de dos secuencias de tratamiento. Los tres períodos ocurrieron en el mismo día.

Durante cada período, cada individuo usó un nuevo sistema analgésico transdérmico de placebo con el sistema de naltrexona (44 cm<sup>2</sup>) durante 4 horas y se comprometió a actividad normal; actividad física agotadora (20 minutos, temperatura ambiente), o tomar una ducha caliente (10 minutos a aproximadamente 40° C). La actividad normal fue primero mientras que el orden de las otras dos actividades fue aleatorio.

10 Se recolectaron muestras de sangre para la determinación de concentraciones séricas de naltrexona antes de la primera aplicación del sistema, posteriormente a 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 horas después de la aplicación del sistema. Durante las actividades de ejercicio y ducha, se tomó una muestra de sangre adicional después de la terminación de la actividad. Las muestras séricas se analizaron para la determinación de la concentración de naltrexona por medio de un procedimiento de cromatografía líquida- espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS) validado. El límite inferior de cuantificación fue aproximadamente 5 µg/ml.

15 La adherencia de cada sistema analgésico transdérmico se evaluó justo antes de la retirada del sistema. Cada sitio de la piel en la cual se aplica a un sistema fue controlado para reacciones tóxicas (que incluyen eritema, edema, pústulas, pápulas y picazón) aproximadamente 15 minutos, una hora, y 16-24 horas después del retiro.

20 La naltrexona residual en los sistemas usados se midió después de retirar el sistema. El procedimiento de análisis para la naltrexona en los sistemas usados se realizó de la siguiente manera. Los sistemas se pesaron primero, se retiraron del revestimiento protector y se colocaron sobre una red de nylon, posteriormente se enrollaron y se colocaron en el recipiente de extracción. La extracción se realizó por medio de un disolvente orgánico con agitación, seguido por la dilución con una mezcla de disolvente orgánico/ agua. La naltrexona se midió por medio de HPLC de fase inversa con detección UV.

25 El porcentaje de pérdida del contenido de naltrexona del sistema transdérmico promedió aproximadamente 2-3% durante actividad física normal y agotadora. Durante la actividad de la ducha, el porcentaje de la pérdida del contenido de naltrexona del sistema transdérmico promedió aproximadamente 23%. La concentración de naltrexona en la mayor parte de las muestras de suero fue inferior a los límites cuantificables. Por consiguiente, no hubo evidencia de administración sistémica de naltrexona. Adicionalmente, los sistemas analgésicos transdérmicos demostraron niveles aceptables de adhesión e irritación. No se observó evidencia de sensibilización.

### 30 **Ejemplo 30**

#### **Estudio de bioequivalencia**

35 Se realizaron estudios de flujo de fentanilo in vivo por medio de varios sistemas de fentanilo transdérmicos – sistema analgésico transdérmico como se describió en el Ejemplo 14, y el sistema de fentanilo DUROGESIC™, y los parámetros farmacocinéticos comparativos se tabulan en las siguientes Tablas 4 y 5. Los parámetros farmacocinéticos de los sistemas analgésicos transdérmicos se evaluaron de siguiente manera.

40 Se realizó un estudio cruzado de dos períodos, dos secuencias, abierto, de aplicación única, aleatorizado y de centro único por medio del uso de sistemas transdérmicos, cada uno para una aplicación de 72 horas: Tratamiento con Durogesic™ 50 µg/h; y Tratamiento B (sistema de fentanilo transdérmico con naltrexona (50 µg/h de fentanilo) para evaluar la farmacocinética de los sistemas después de la aplicación única.

45 Los individuos se asignaron aleatoriamente a una de dos secuencias de tratamiento (al menos 14 individuos por secuencia de tratamiento). Los individuos usaron dos sistemas de fentanilo transdérmicos sucesivamente durante dos períodos de uso de 72 horas sobre un sitio de la piel en la parte superior externa del brazo. Hubo un período de lavado mínimo de al menos 14 días y no más de 21 días entre los tratamientos. El período de lavado comenzó después de retirar el sistema del estudio. El sistema de estudio se usó durante 72 horas. Cada individuo recibió naloxona en bolo (0,5 mg) seguido por infusión de naloxona continua (0,2 mg/h) como el antagonista opioide a partir de 15 minutos antes de la aplicación del sistema y durante la aplicación y hasta 4 horas pos-retiro del sistema. Cada individuo recibió posteriormente comprimidos de 50 mg de naltrexona a 6 y 20 horas pos-retiro del sistema.

50 En los puntos de tiempo programados para ambos tratamientos (pre-dosis y 2, 3, 5, 8, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 73, 74, 76, 80, 84, 96, 108, y 120 horas después de la aplicación del sistema), se recolectaron muestras de sangre de cada individuo para la determinación de concentraciones de fentanilo sérico. Las muestras de suero se analizaron para la determinación de la concentración de fentanilo por medio de un procedimiento de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS) validado. Se evaluaron la irritación cutánea y adhesión del sistema en puntos de tiempo programados.

Los resultados del estudio in vivo se tabulan en las Tablas 4 y 5. La Figura 19 ilustra las concentraciones de fentanilo sérico después de la aplicación transdérmica de varios sistemas de fentanilo – una aplicación del sistema analgésico transdérmico de la invención (50 µg/h, 22 cm<sup>2</sup>); y sistema de fentanilo DUROGESIC™ (50 µg/h, 20 cm<sup>2</sup>), hasta 120 horas después de la primera administración.

- 5 Se calcularon estadísticas descriptivas para los parámetros farmacocinéticos de fentanilo para cada tratamiento. Las características de estas curva de concentración-tiempo, tales como el área bajo la curva de concentración de fármaco sérico-tiempo (AUC), tiempo a la concentración máxima (T<sub>máx</sub>), y la concentración pico, plasmática o sérica (C<sub>máx</sub>) del fármaco, se examinaron por procedimientos estadísticos que se describieron antes. Un modelo de análisis de varianza de efecto mixto (ANOVA) que incluye el tratamiento, período, secuencia, efectos fijos y efecto aleatorio de individuo dentro de la secuencia se usó para el análisis de los parámetros farmacocinéticos de fentanilo (AUC<sub>inf</sub> y C<sub>máx</sub> transformados por log, Statistical procedure for average bioavailability. (Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. S. Chow y J. Liu (eds), Marcel Dekker, New York, NY, 1992, pp 70-125). Se calcularon las relaciones del estimado del cuadrado mínimo de los parámetros promedio y sus intervalos de confianza de 90% (Schuirmann D.J., A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability; J. Pharmacokinet. Biopharm. 1987, 15: 657-680). Las uniones inferiores y superiores de los intervalos de confianza de 90% se compararon con 80% y 125%, respectivamente. Se realizó una prueba de suma de rangos de Wilcoxon no paramétrica en ambos T<sub>máx</sub> de fentanilo y AUC acumulativas fraccionales de fentanilo. Se usó un nivel de significación de 0,05 para estas pruebas. La formulación/composición de ensayo y referencia se consideraron bioequivalentes si el intervalo de confianza alrededor de la relación del valor promedio (producto de ensayo/referencia es decir el Tratamiento A/Tratamiento B) para un parámetro farmacocinético es no menor que 80% en el extremo inferior y no más de 125% en el extremo superior. Los resultados del análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos (PK) transformados por log se tabulan en las Tablas 4 y 5.

**Tabla 4A**

Parámetros farmacocinético (PK) comparativos para sistema analgésico transdérmico que contiene fentanilo y sistema de fentanilo DUROGESIC™					
Dosis (µg/h)	Tamaño (cm <sup>2</sup> )	Contenido de fentanilo(mg)	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	C <sub>máx</sub> estandarizada (ng/ml-cm <sup>2</sup> )	C <sub>máx</sub> normalizada (ng/ml-(mg/h))
DUROGESIC™					
25	10	2,5	0,6	0,06	24
50	20	5,0	1,4	0,07	28
75	30	7,5	1,7	0,05	22,7
100	40	10,0	2,5	0,06	25
Sistemas de fentanilo transdérmicos					
12,5	5,5	2,2	0,29	0,052	23
25	11	4,4	0,58	0,052	23
50	22	8,8	1,15	0,052	23
75	33	13,2	1,73	0,052	23
100	44	17,6	2,30	0,052	23

25

**Tabla 4B**

Parámetros farmacocinéticos medios (CV% <sup>a</sup> ) para sistemas transdérmicos de fentanilo		
Parámetro PK	Tratamiento A (n=26) DUROGESIC™ (50 µg/h, 20 cm <sup>2</sup> )	Tratamiento B (n=26) sistema analgésico que contiene Fentanilo (50 µg/h, 22 cm <sup>2</sup> )
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	1,15 (36)	1,25 (55)
T <sub>máx</sub> (h)	39,0 (36)	40,1 (52)

(Continuación)

Parámetros farmacocinéticos medios (CV% <sup>a</sup> ) para sistemas transdérmicos de fentanilo		
AUC <sub>0-120</sub> (ng/ml.h)	63,5 (36)	75,3 (60)
AUC <sub>inf</sub> (ng/ml.h)	68,7 (41)	81,4 (62)
Vida media (h)	22,2 (36)	22,2 (36)
a = coeficiente de variación porcentual		

**Tabla 5**

Análisis de bioequivalencia de parámetros farmacocinéticos (n=26)			
Parámetro PK	Relación (%)	Intervalo de confianza de 90%	
		Inferior	Superior
Ln Cmáx	101,84	92,37	112,28
Ln AUCinf	110,27	102,61	118,51
El contraste es para el Tratamiento B/Tratamiento A			

- 5 En consecuencia, como se evidencia a partir de los resultados tabulados anteriormente e ilustrados en la Figura 19, los sistemas analgésicos transdérmicos que contienen fentanilo de la presente invención que comprenden naltrexona, son productos bioequivalentes para el sistema de fentanilo DUROGESIC™ saturado de velocidad controlada. En particular, el sistema analgésico transdérmico de acuerdo con la invención presenta parámetros farmacocinéticos dinámicos comparables al sistemas de fentanilo DUROGESIC™ transdérmico: el intervalo de confianza de 90% para la Cmáx promedio transformada por log y las relaciones promedio de la formulación de ensayo versus la formulación de referencia se incluyen en el intervalo 80% a 120%.

**Ejemplo 31**

15 Los estudios de flujo de fentanilo in vivo se realizaron por medio de varios sistemas transdérmicos de fentanilo - sistema de antagonista transdérmico como se describió en el Ejemplo 15, y sistema de fentanilo DUROGESIC™, con las siguientes excepciones.

Las muestras séricas recolectadas en y antes de 76 horas pos-aplicación también se analizaron en cuanto a la concentración de naltrexona (Tratamiento B) por medio de un procedimiento de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS) validado.

**Tabla 6A**

Parámetros farmacocinéticos (PK) comparativos para el sistema analgésico transdérmico que contiene fentanilo y el sistema de fentanilo DUROGESIC™					
Dosis (µg/h)	Tamaño (cm <sup>2</sup> )	Contenido de fentanilo (mg)	Cmáx (ng/ml)	Cmáx estandarizada (np/ml-cm <sup>2</sup> )	Cmáx normalizada (ng/ml-(mg/h))
DUROGESIC™					
25	10	2,5	0,6	0,06	24
50	20	5,0	1,4	0,07	28
75	30	7,5	1,7	0,05	22,7
100	40	10,0	2,5	0,06	25

20

(Continuación)

Parámetros farmacocinéticos (PK) comparativos para el sistema analgésico transdérmico que contiene fentanilo y el sistema de fentanilo DUROGESIC™					
Dosis (µg/h)	Tamaño (cm <sup>2</sup> )	Contenido de fentanilo (mg)	Cmáx (ng/ml)	Cmáx estandarizada (ng/ml-cm <sup>2</sup> )	Cmáx normalizada (ng/ml-(mg/h))
Sistemas transdérmicos de fentanilo					
12,5	5,25	2,1	0,29	0,054	22,6
25	10,5	4,2	0,57	0,054	22,6
50	21	8,4	1,13	0,054	22,6
75	31,5	12,6	1,70	0,054	22,6
100	42	16,8	2,26	0,054	22,6

**Tabla 6B**

Síntesis de parámetros farmacocinéticos medios (CV% <sup>a</sup> )		
Parámetro PK	Tratamiento A (n=28) DUROGESIC™ (100 µg/h, 40 cm <sup>2</sup> )	Tratamiento B (n=28) Sistema analgésico que contiene fentanilo (100 µg/h, 42 cm <sup>2</sup> )
Cmáx (ng/ml)	2,26 (36)	2,47 (47)
Tmax (h)	48 (40)	37,6 (57)
AUC <sub>0-120</sub> (ng/ml.h)	133,7 (24)	143,5 (26)
AUC <sub>inf</sub> (ng/ml.h)	143 (26)	158,6 (28)
Vida media (h)	19,4 (22)	26,7 (131)

a = porcentaje del coeficiente de variación

5

**Tabla 7**

Análisis de bioequivalencia de los parámetros farmacocinéticos (n=28)			
Parámetro PK	Relación (%)	Intervalo de confianza de 90%	
		Inferior	Superior
Ln Cmáx	106,74	96,94	117,53
Ln AUC <sub>inf</sub>	110,24	103,48	117,43
El contraste es para el Tratamiento B/Tratamiento A			

10

En consecuencia como se evidencia a partir de los resultados tabulados anteriormente e ilustrados en la Figura 20, los sistemas analgésicos transdérmicos de la presente invención que comprenden un reservorio de fármaco que comprende fentanilo, son productos bioequivalentes para el sistema de fentanilo DUROGESIC™ saturado, de velocidad controlada. En particular, el sistema analgésico transdérmico de acuerdo con la invención presenta parámetros farmacocinéticos dinámicos comparables con el sistema de fentanilo DUROGESIC™ transdérmico: el intervalo de confianza de 90% para la Cmáx promedio transformada por log y las relaciones promedio de la

formulación de prueba versus la formulación de referencia se incluyen en el intervalo de 80% a 120%. En forma adicional, la concentración de naltrexona en las muestras de suero fue inferior que los niveles detectables, lo que indica que no hubo absorción sistémica de naltrexona de los sistemas analgésicos transdérmicos.

### Ejemplo 32

#### 5 Estudios farmacocinéticos para sistemas que contienen sufentanilo transdérmico

Se realizó un estudio cruzado de tres períodos, dos secuencia, tres tratamientos, abierto, aleatorizado de centro único en individuos sanos por medio de la administración IV y sistemas transdérmicos para estimar la cantidad de sufentanilo absorbido de dos sistemas analgésicos transdérmicos que contienen sufentanilo de diferente espesor en comparación con la administración intravenosa de sufentanilo, y para comparar la farmacocinética de los dos sistemas de sufentanilo transdérmicos. Se administraron los siguientes tratamientos durante este estudio:

10 Tratamiento A: Infusión IV continua de sufentanilo que administra 100 µg de sufentanilo a una velocidad de 10 µg/h (10 hora de infusión); Tratamiento B: sistema analgésico transdérmico que contiene sufentanilo (6 mg, 20 cm<sup>2</sup>, 0,05 mm de espesor del adhesivo, aproximadamente 10 µg/h, 72 hora de aplicación); y Tratamiento C: sistema analgésico transdérmico que contiene sufentanilo (3 mg, 20 cm<sup>2</sup>, 0,025 mm de espesor del adhesivo, 10 µg/h, 72

15 horas de aplicación).

Los individuos se asignaron aleatoriamente a una de las dos secuencias de tratamiento. Cada individuo recibió una infusión IV continua de sufentanilo a razón de 10 µg/h durante 10 horas en el primer período. Después de esto, cada individuo recibió dos sistemas transdérmicos de 72 horas, un sistema durante el período de tratamiento 2 y uno durante el período de tratamiento 3, en sitios cutáneos sin tratamiento en la parte superior externa del brazo. Hubo un período de lavado mínimo de al menos 6 días y no más de 14 días entre los tratamientos. El período de lavado comenzó después del retiro de las aplicaciones transdérmicas o terminación de la infusión IV. Cada individuo recibió comprimidos de naltrexona de 50 mg como el antagonista opioide comenzando 14 horas antes de la aplicación del sistema/ iniciación de la infusión IV. Los individuos continuaron recibiendo comprimidos de naltrexona de 50 mg diariamente durante la aplicación del sistema/infusión IV y hasta 24 horas pos-retiro del sistema/terminación de la infusión IV.

20

25

En los puntos de tiempo programados después de la infusión IV/aplicación del sistema, se recolectaron las muestras de sangre para la determinación de concentraciones plasmáticas de sufentanilo. Durante el tratamiento IV en la predosis y 0,5, 1, 2, 3, 5, 8, 10, 10,5, 11, 12, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, y 48 horas después de la iniciación de la infusión. Durante cada tratamiento transdérmico en la predosis y 0,5, 1, 2, 3, 5, 8, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 73, 74, 78, 84, 96, 108, y 120 horas después de la aplicación del sistema. Las muestras de plasma se analizaron para la determinación de concentración de sufentanilo por medio de un procedimiento de cromatografía líquida- espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS) validado. El contenido de sufentanilo residual en los sistemas se mide por medio de HPLC en fase inversa con detección UV. Se evaluó la irritación cutánea tópica y la adherencia del sistema para los tratamientos transdérmicos. Se controlaron los eventos adversos, presión arterial, temperatura, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria. Los resultados del estudio se tabulan en la Tabla 8. La Figura 21 ilustra las concentraciones plasmáticas de sufentanilo después de varios tratamientos con sufentanilo, hasta 120 horas después de la primera administración.

30

35

Se calcularon los valores estadísticos descriptivos para los parámetros farmacocinéticos de sufentanilo para cada tratamiento (A, B, y C) de acuerdo con los procedimientos estadísticos descritos en los ejemplos anteriores.

40 **Tabla 8**

Síntesis de parámetros farmacocinéticos medios (CV%)		
Parámetro PK	Tratamiento B (n=18) sistemas de sufentanilo (6 mg, 20 cm <sup>2</sup> , 0,05 mm)	Tratamiento C (n=1) ) sistemas de sufentanilo (3 mg, 20 cm <sup>2</sup> , 0,025 mm)
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	0,34 (44)	0,31 (51)
T <sub>max</sub> (h)	29,3 (46)	32,0 (46)
AUC <sub>0-120</sub> (ng/ml.h)	19,6 (45)	17,3 (45)
AUC <sub>inf</sub> (ng/ml.h)	21,6(44)	19 (44)
Vida media (h)	30,5 (40)	30,3 (38)

Tabla 6A

Parámetros farmacocinéticos (PK) comparativos para los sistemas analgésicos transdérmicos que contienen sufentanilo					
Velocidad de entrada (mg/h)	Tamaño (cm <sup>2</sup> )	Contenido de sufentanilo (mg)	Cmáx (ng/ml)	Cmáx estandarizada (ng/ml-cm <sup>2</sup> )	Cmáx normalizada (ng/ml-(mg/h))
10	20	6	0,34	0,017	34
10	20	3	0,31	0,015	31
7,5	15	6	0,26	0,017	34
5	10	6	0,17	0,017	34
2,5	5	6	0,08	0,017	34
1,25	2,5	6	0,05	0,017	34

5 La presente invención se describe y caracteriza con uno o más de los siguientes rasgos y/o características, solos o en combinación con uno o más de los otros rasgos y características: Un sistema de parche transdérmico para administrar un analgésico a través de la piel, el sistema que tiene un potencial de abuso reducido, que comprende:

(a) un reservorio del analgésico que comprende un analgésico, el analgésico se selecciona de fentanilo y sus análogos y el análogo se selecciona del grupo que consiste en alfentanilo, carfentanilo, lofentanilo, remifentanilo, sufentanilo y trefentanilo;

10 (b) un reservorio del antagonista que comprende un antagonista para dicho analgésico que se dispersa dentro de un polímero, en el que el antagonista es insoluble en el reservorio del antagonista polímero;

(c) una capa de barrera, dicha capa de barrera que separa dicho reservorio del antagonista de dicho reservorio del analgésico, dicha capa de barrera es impermeable para dicho analgésico y para dicho antagonista, en el que el sistema (i) impide la liberación del antagonista del sistema después de sujetar el sistema a un paciente humano durante un período de hasta 7 días; y (ii) proporciona la liberación del antagonista a una velocidad suficiente para proporcionar una relación de velocidad de liberación limitante del abuso del antagonista al analgésico después de la ingestión o inmersión del sistema en el disolvente. El sistema analgésico transdérmico de la invención comprende un reservorio del analgésico que comprende una cantidad de analgésico suficiente para inducir y mantener la analgesia en un paciente humano durante un período de al menos tres días, en el que el analgésico es fentanilo o un análogo de este y el análogo se selecciona del grupo que consiste en alfentanilo, lofentanilo, remifentanilo, sufentanilo y trefentanilo. En realizaciones preferidas, el analgésico es fentanilo o sufentanilo, más preferentemente, forma base de fentanilo o sufentanilo. El reservorio del analgésico comprende una matriz polimérica que comprende aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 20% en peso del analgésico, y opcionalmente un potenciador de permeación. El reservorio del analgésico puede comprender una formulación de fase única libre de componentes no disueltos; o un gel acuoso que comprende hasta aproximadamente 20% en peso del analgésico, aproximadamente 50% en peso potenciador de permeación, y aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10% en peso agente de gelificación. En forma adicional, el sistema analgésico transdérmico de la invención también comprende un medio de control de la velocidad de liberación del analgésico dispuesto entre el reservorio del analgésico y la piel.

En aspectos adicionales, el sistema analgésico transdérmico de la invención comprende un reservorio del antagonista que comprende un antagonista en una forma que no se puede liberar a través de la capa de barrera, el antagonista se puede liberar del sistema después de ser ingerido o sumergirse en un disolvente. El reservorio del antagonista comprende el antagonista disperso en un polímero, en el que el antagonista es insoluble en el polímero del reservorio del antagonista. El antagonista se selecciona del grupo que consiste en naltrexona, metilnaltrexona, naloxona, nalbufina, nalorfina, nalorfina, dinicotinato, nalmefeno, nadide, levalorfano, ciclazocina y sus sales farmacéuticamente aceptables. En realizaciones preferidas, el antagonista está presente como sal, preferentemente como sal clorhidrato de una base de antagonista.

En aspectos adicionales, el sistema analgésico transdérmico de la invención comprende una capa de barrera impermeable al analgésico y el antagonista; en el que la capa de barrera comprende un material que es insoluble en agua, alcohol y disolventes orgánicos. El reservorio del antagonista está dispuesto en la superficie distal de la piel de la capa de barrera y el reservorio del analgésico está dispuesto en la superficie proximal de la piel de la capa de barrera.

5 En aspectos adicionales, el sistema analgésico transdérmico de la invención también comprende un medio de control de la velocidad de liberación del antagonista, en el que dicho medio de control de la velocidad de liberación del antagonista impide sustancialmente la liberación del antagonista del sistema después de sujetar el sistema a un paciente humano durante un período de hasta aproximadamente 7 días; y proporciona la liberación del antagonista a una velocidad suficiente para proporcionar una relación de velocidad de liberación limitante del abuso del antagonista al analgésico después de la ingestión o inmersión del sistema en el disolvente. El medio de control de la velocidad de liberación del antagonista está dispuesto en la superficie distal de la piel del reservorio del antagonista.

10 En otro aspecto, el sistema analgésico transdérmico de la invención, después de la ingestión o inmersión en un disolvente durante un período de tiempo, proporciona continuamente una relación de velocidad de liberación del antagonista al analgésico de al menos aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 20:1; preferentemente 1:1 a aproximadamente 16:1, más preferentemente aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 8:1; y aun más preferentemente 2:1 a aproximadamente 4:1, en el que el período de tiempo de inmersión es de hasta aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 24 horas.

15 Los ejemplos de realizaciones descritas antes están destinados a ser ilustrativos en todos los aspectos, más que restrictivos, de la presente invención.

## REIVINDICACIONES

1. Un sistema de parche transdérmico para administrar un analgésico a través de la piel, teniendo el sistema un potencial reducido para abuso, que comprende:
- (a) un reservorio del analgésico que comprende un analgésico;
- 5 (b) un reservorio del antagonista que comprende un antagonista para dicho analgésico que está disperso dentro de un polímero, en el que el antagonista es insoluble en el polímero del reservorio del antagonista;
- (c) una capa de barrera separando dicha capa de barrera dicho reservorio del antagonista de dicho reservorio del analgésico, dicha capa de barrera es impermeable a dicho analgésico y a dicho antagonista; en el que el sistema (i) evita la liberación del antagonista del sistema después de sujetar el sistema a un paciente humano durante un período de hasta 7 días; y (ii) proporciona la liberación del antagonista a una velocidad suficiente para proporcionar una relación de velocidad de liberación limitante del abuso del antagonista al analgésico tras la ingestión o inmersión del sistema en un disolvente, en el que el analgésico es fentanilo o un análogo de este y el análogo se selecciona del grupo que consiste en alfentanilo, carfentanilo, lofentanilo, remifentanilo, sufentanilo y trefentanilo.
- 10 2. El sistema de la reivindicación 1 en el que el sistema también comprende:
- (d) un medio de control de la velocidad de liberación del antagonista, en el que dicho medio de control de la velocidad de liberación del antagonista incluye una membrana de control de velocidad, una membrana porosa o microporosa, o una película impermeable en la que la liberación es controlada a través del borde del parche.
- 20 3. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que además el medio de control de la velocidad de liberación del antagonista está dispuesto sobre la superficie distal de la piel del reservorio del antagonista.
4. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho reservorio del analgésico comprende una cantidad de analgésico suficiente para inducir y mantener la analgesia en un paciente humano durante un período de al menos tres días, en el que el analgésico es fentanilo o un análogo de este y el análogo se selecciona del grupo que consiste en alfentanilo, lofentanilo, remifentanilo, sufentanilo y trefentanilo.
- 25 5. El sistema de la reivindicación 4 adecuado para la administración del analgésico durante al menos tres días, y hasta 7 días.
6. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho reservorio del analgésico comprende una sola formulación de fase única libre de componentes no disueltos.
- 30 7. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el reservorio del analgésico está formado de un material polimérico.
8. El sistema de la reivindicación 7 en el que el material polimérico es un polímero adhesivo.
9. El sistema de la reivindicación 7 en el que el material que forma el reservorio del analgésico tiene una solubilidad para el analgésico de 1% en peso a 25% en peso de la composición del polímero total.
- 35 10. El sistema de la reivindicación 9 en el que el analgésico es fentanilo.
11. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el reservorio del analgésico comprende 0,05 a 1,75 mg/cm<sup>2</sup> del analgésico.
12. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el reservorio del analgésico comprende una matriz polimérica que comprende 1% en peso a 20% en peso del analgésico, y un potenciador de permeación.
- 40 13. El sistema de la reivindicación 12 que además comprende un medio de control de la velocidad de liberación del analgésico dispuesto entre el reservorio del analgésico y la piel, en el que dicho medio de control de la velocidad de liberación es menos permeable al analgésico que al potenciador de permeación.
14. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho reservorio del antagonista está dispuesto en la superficie distal de la piel de la capa de barrera y el reservorio del analgésico está dispuesto en la superficie proximal de la piel de la capa de barrera.
- 45 15. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho polímero se selecciona de polietileno, poliocteno, acetato de polivinilo, acrilato de polimetilo, acrilato de polietilo, polímeros y copolímeros de poliestireno y mezclas de ellos; copolímeros de poliestireno tales como copolímeros en bloque estirénicos (SIS, SBS, SEBS), copolímeros de etileno tales como copolímeros de polietileno-octeno, copolímeros de etileno-acetato de

vinilo (EVA), copolímeros de acrilato de etilenmetilo (EMA), copolímero de etileno-ácido acrílico, copolímero de etileno-acrilato de etilo, y sus combinaciones.

16. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el sistema exhibe una  $C_{\text{máx}}$  estandarizada de 0,01 a 0,2 ng/ml-cm<sup>2</sup>.
- 5 17. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el sistema exhibe una  $C_{\text{máx}}$  normalizada de 3,3 a 82,5 ng/ml-(mg/h).
18. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la administración sobre la piel del sistema analgésico transdérmico exhibe un flujo de analgésico en estado estacionario de 0,1 a 10 µg/h-cm<sup>2</sup>.
- 10 19. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el sistema es un sistema analgésico transdérmico que es bioequivalente al sistema de fentanilo DURAGESIC®.
20. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el sistema es un sistema analgésico transdérmico que es farmacológicamente equivalente al sistema de fentanilo DURAGESIC®.
- 15 21. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el antagonista se selecciona del grupo que consiste en naltrexona, metilnaltrexona, naloxona, nalbufina, nalorfina, nalorfina, dinicotinato, nalmefeno, nadide, levalorfano, ciclozocina y sus sales farmacéuticamente aceptables.
22. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el sistema analgésico transdérmico, después de la ingestión o inmersión en un disolvente durante un período de tiempo, proporciona en forma continua una relación de velocidad de liberación del antagonista al analgésico de 0,5: 1 a 20:1.
23. El sistema de la reivindicación 22, en el que el antagonista es naltrexona.

20

Figura 1

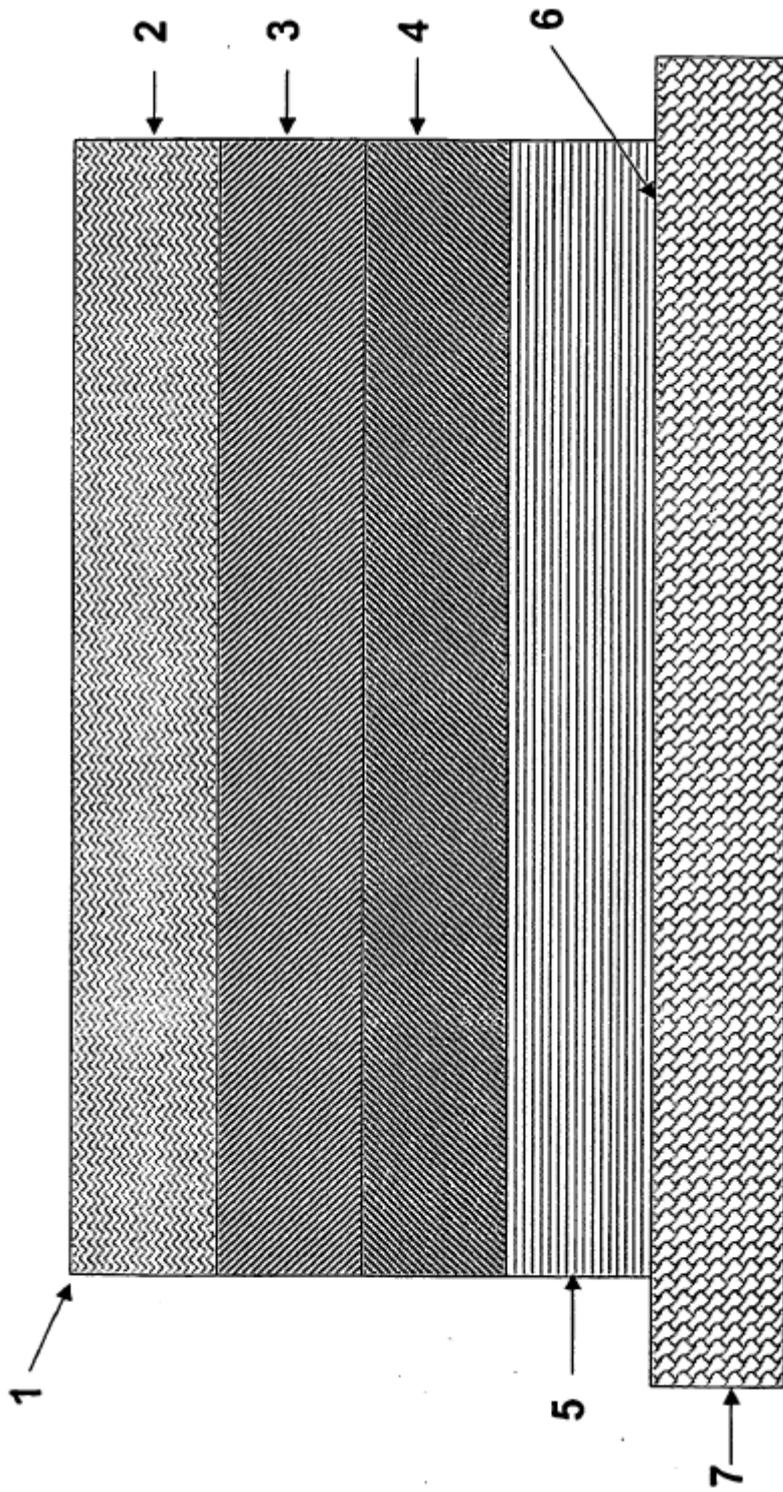


Figura 2

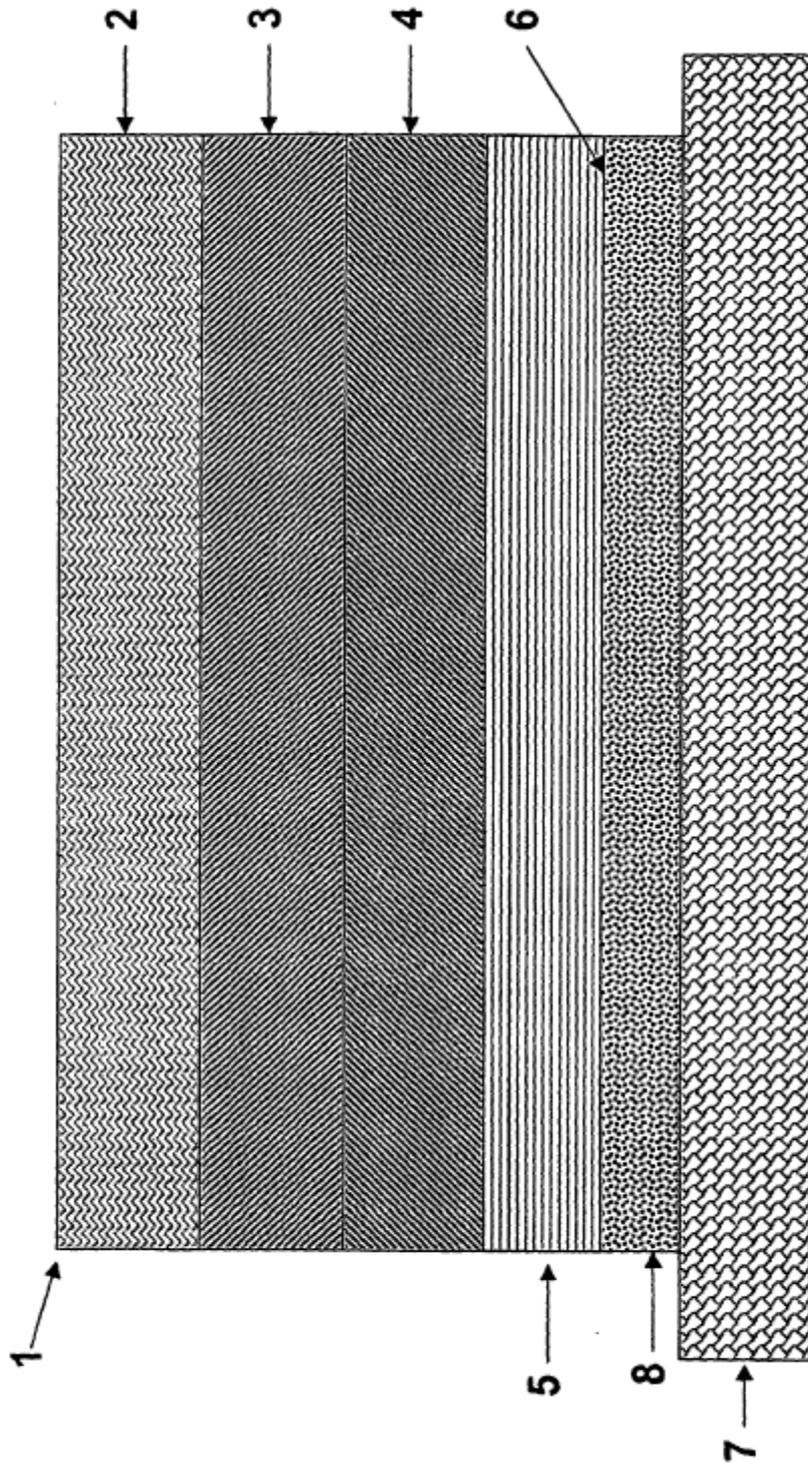


Figura 3

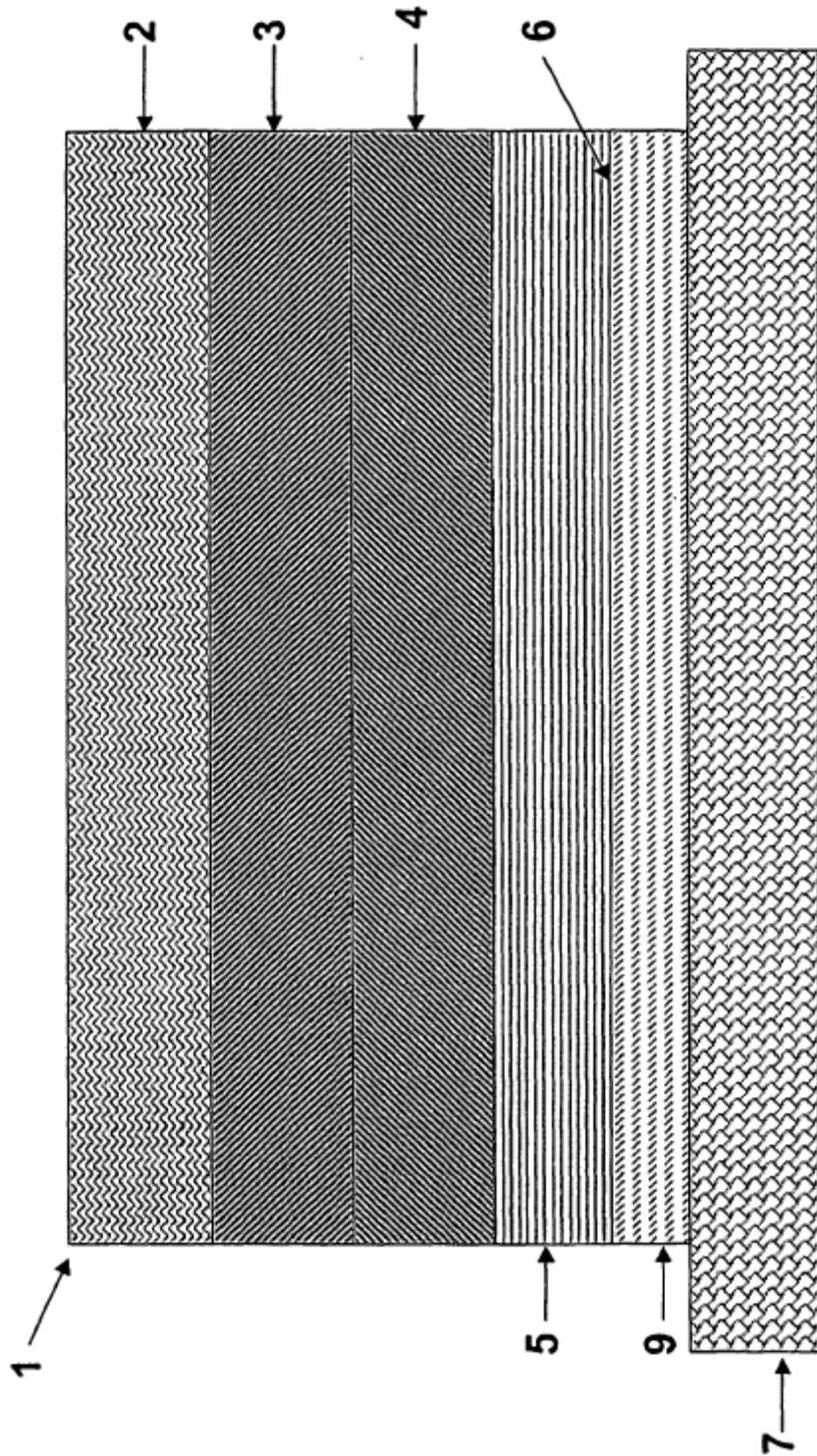


Figura 4

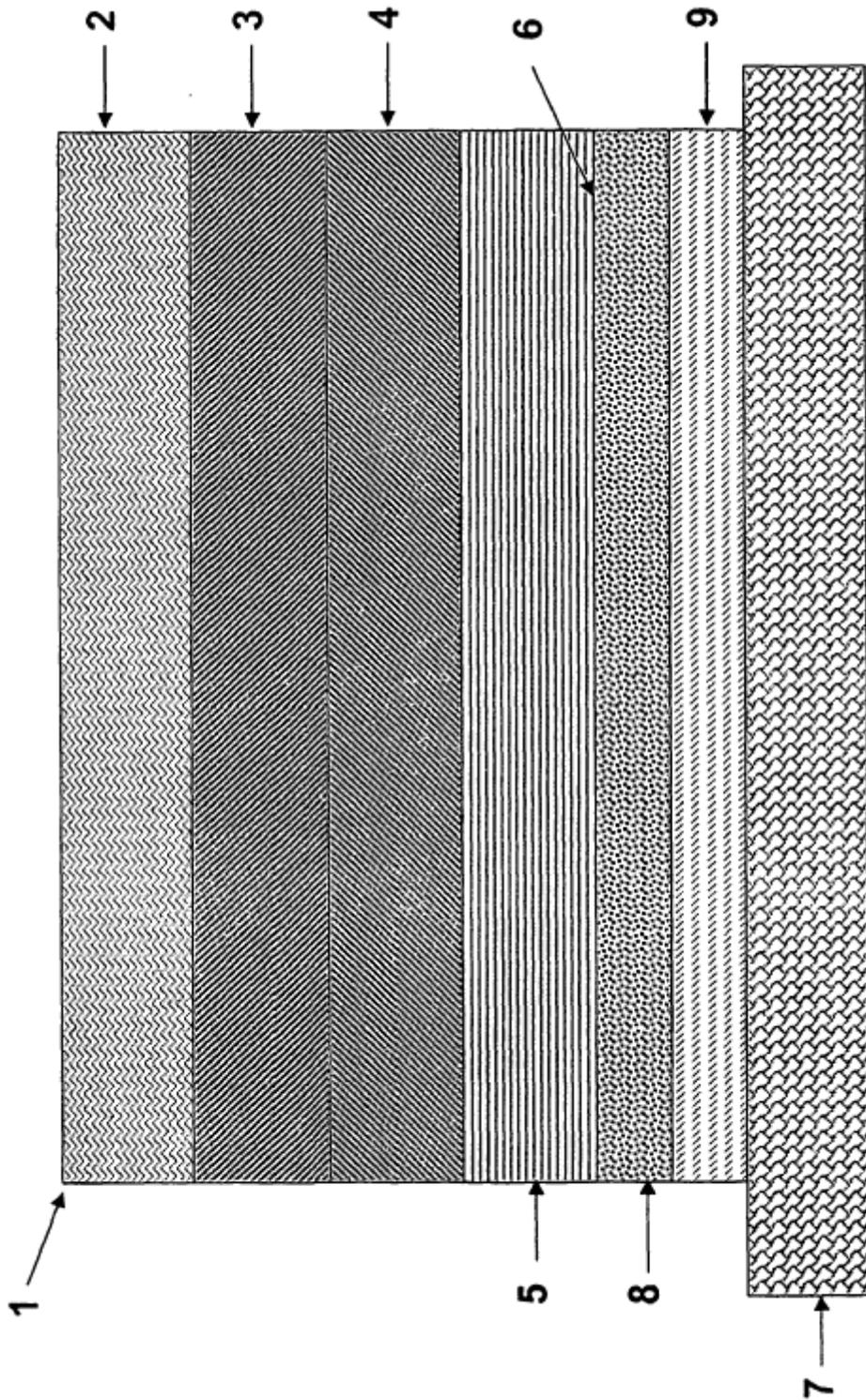


Figura 5

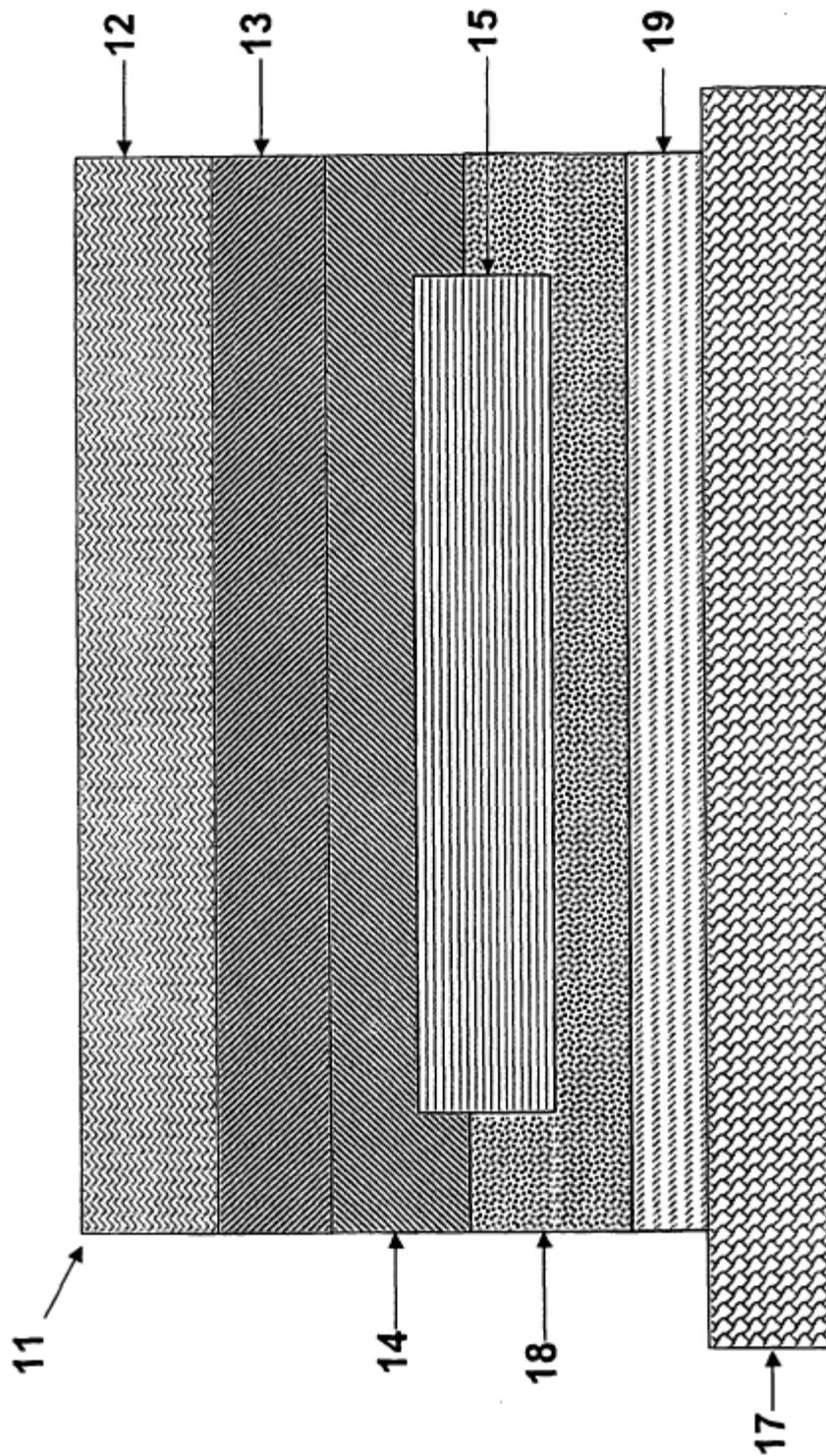


Figura 6

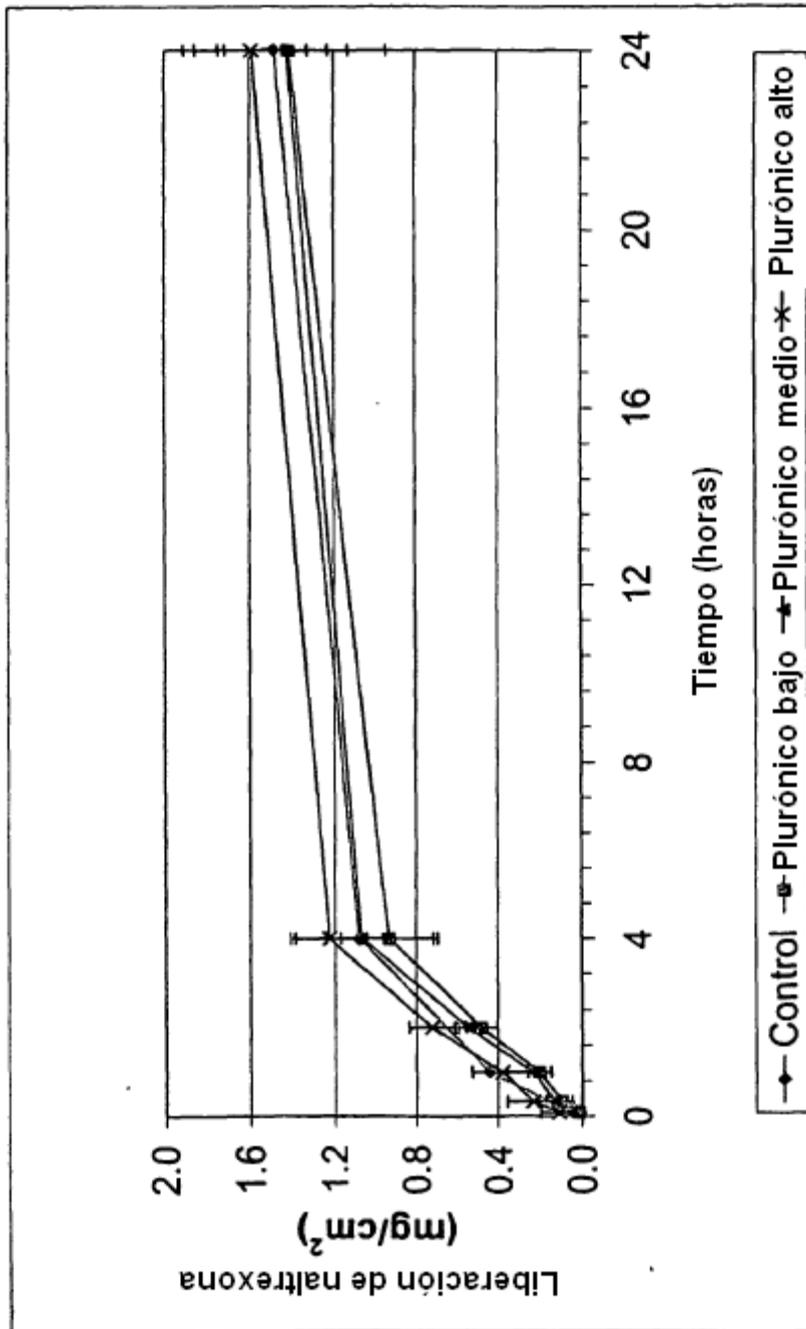


Figura 7

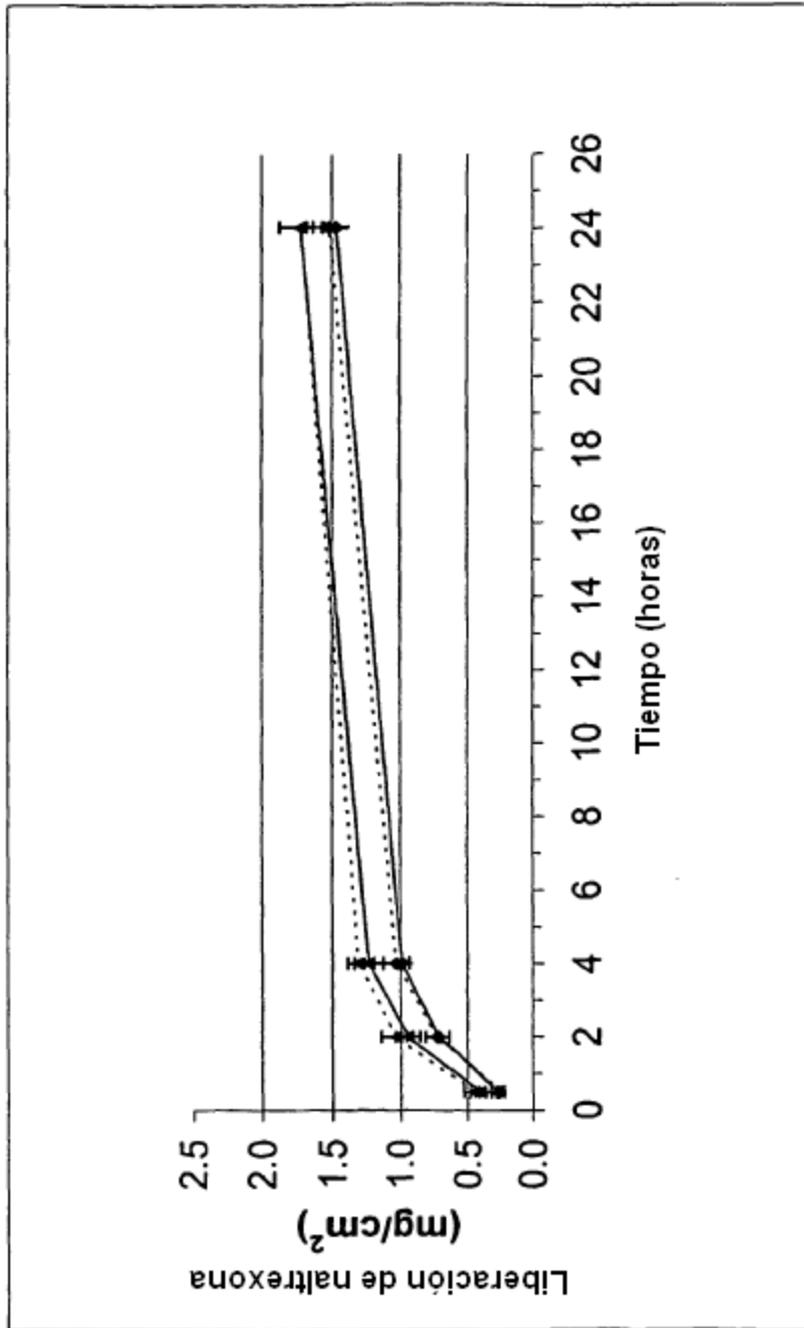


Figura 8

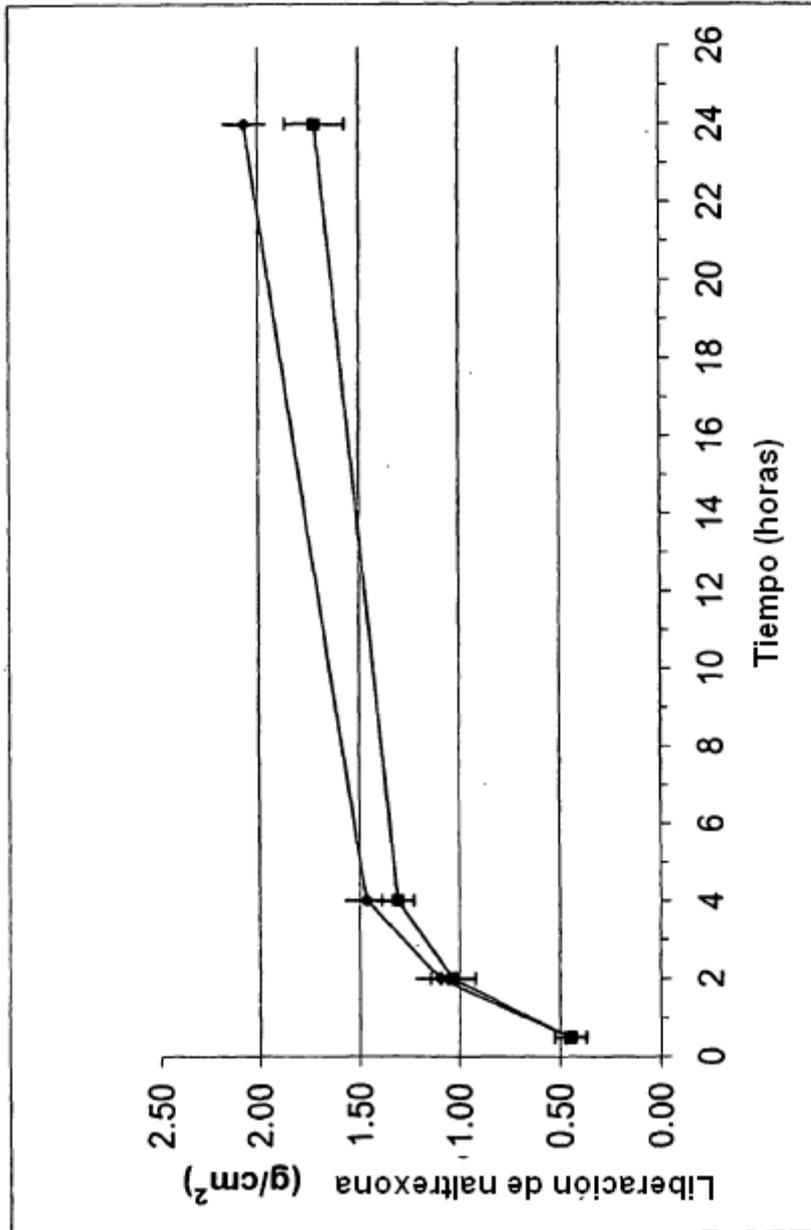


Figura 9

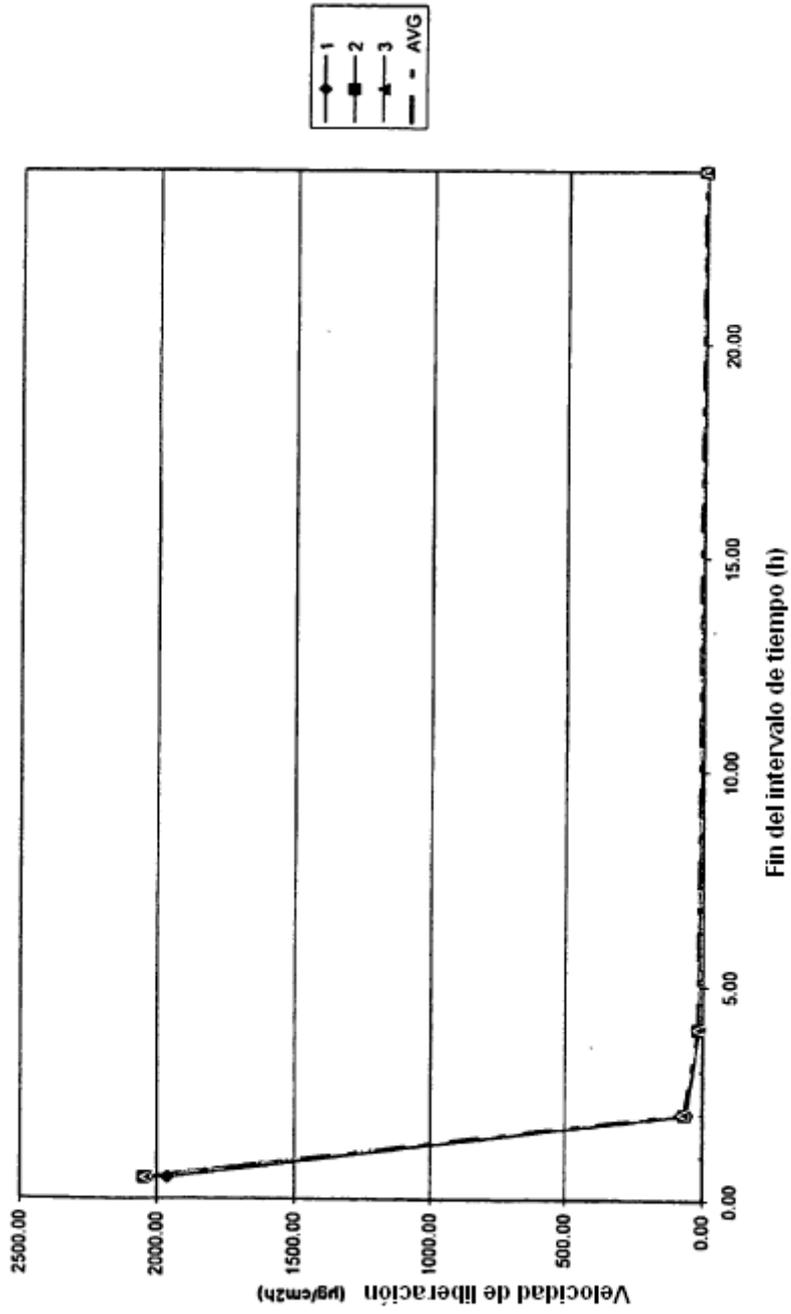


Figura 10

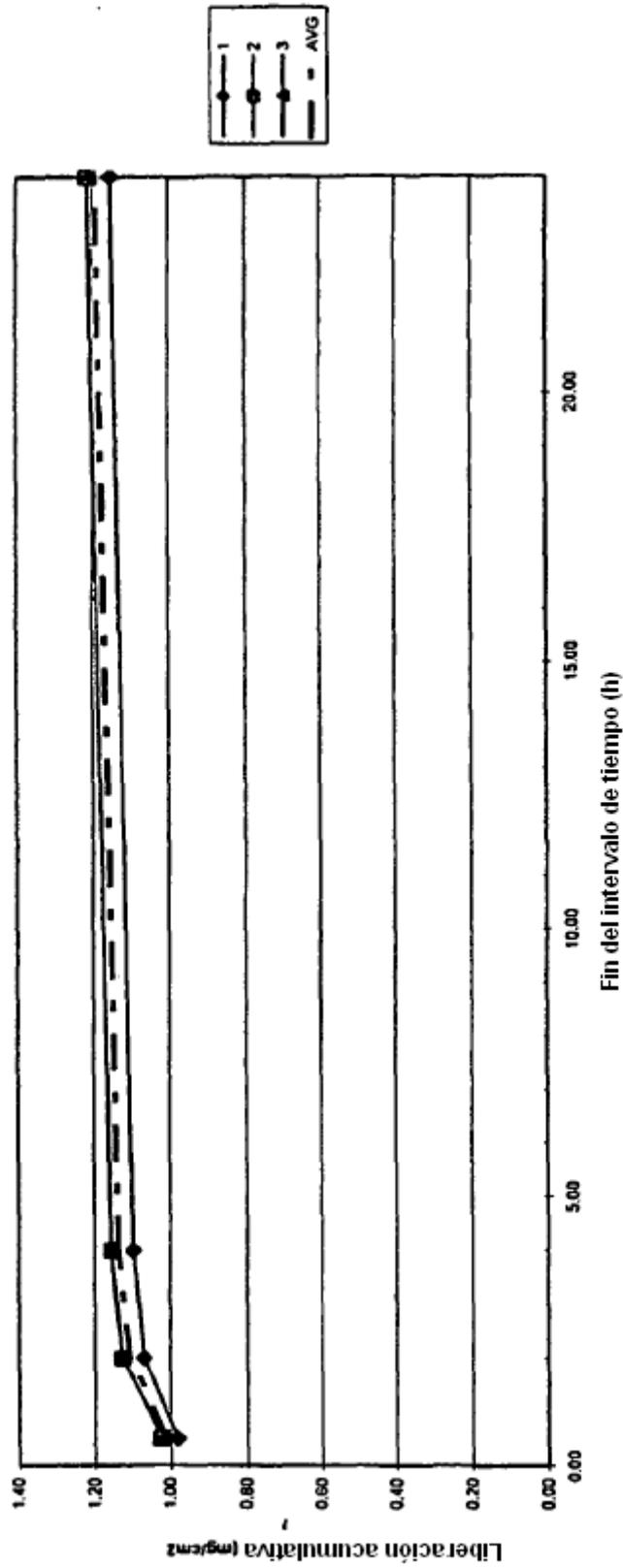


Figura 11

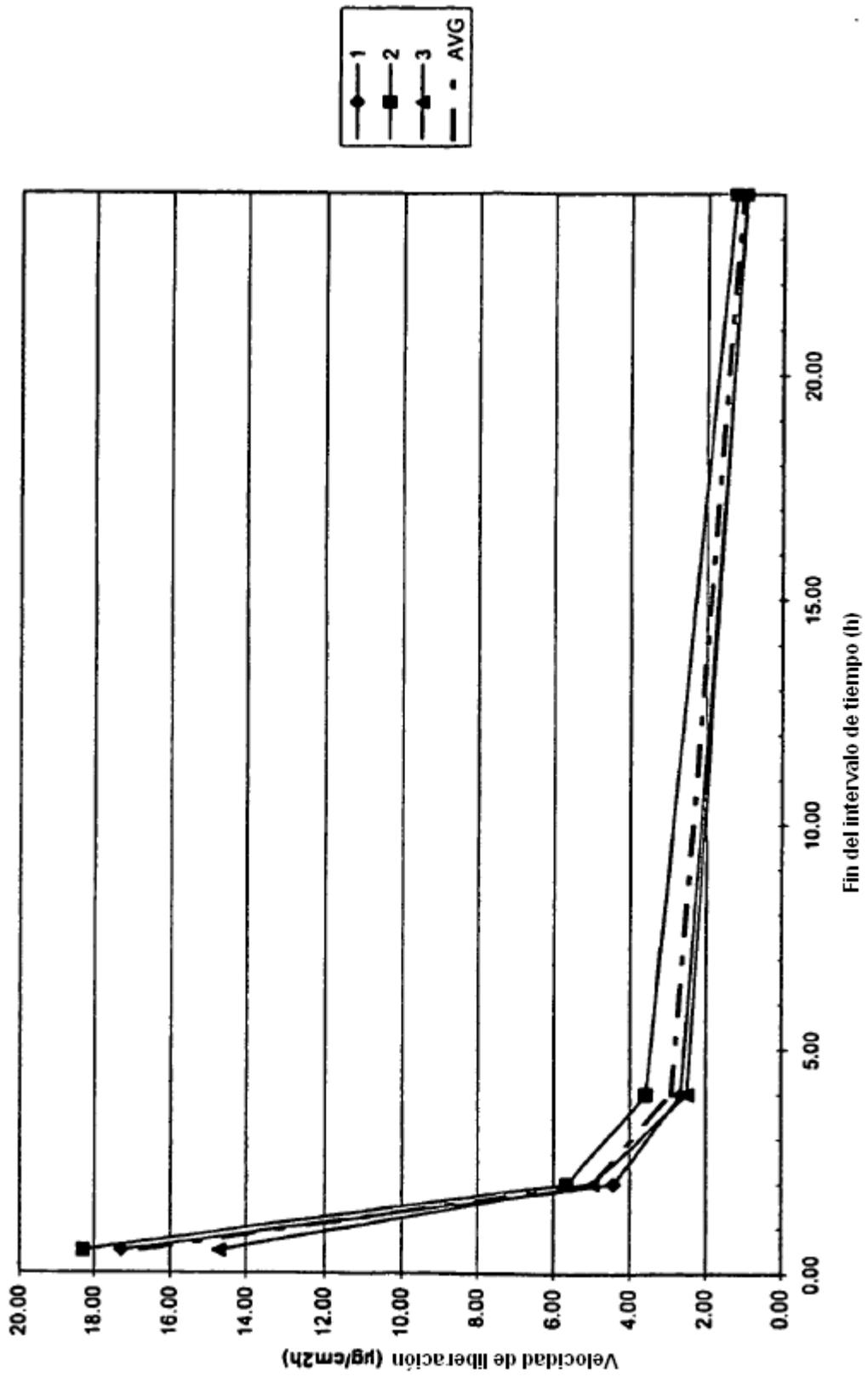


Figura 12

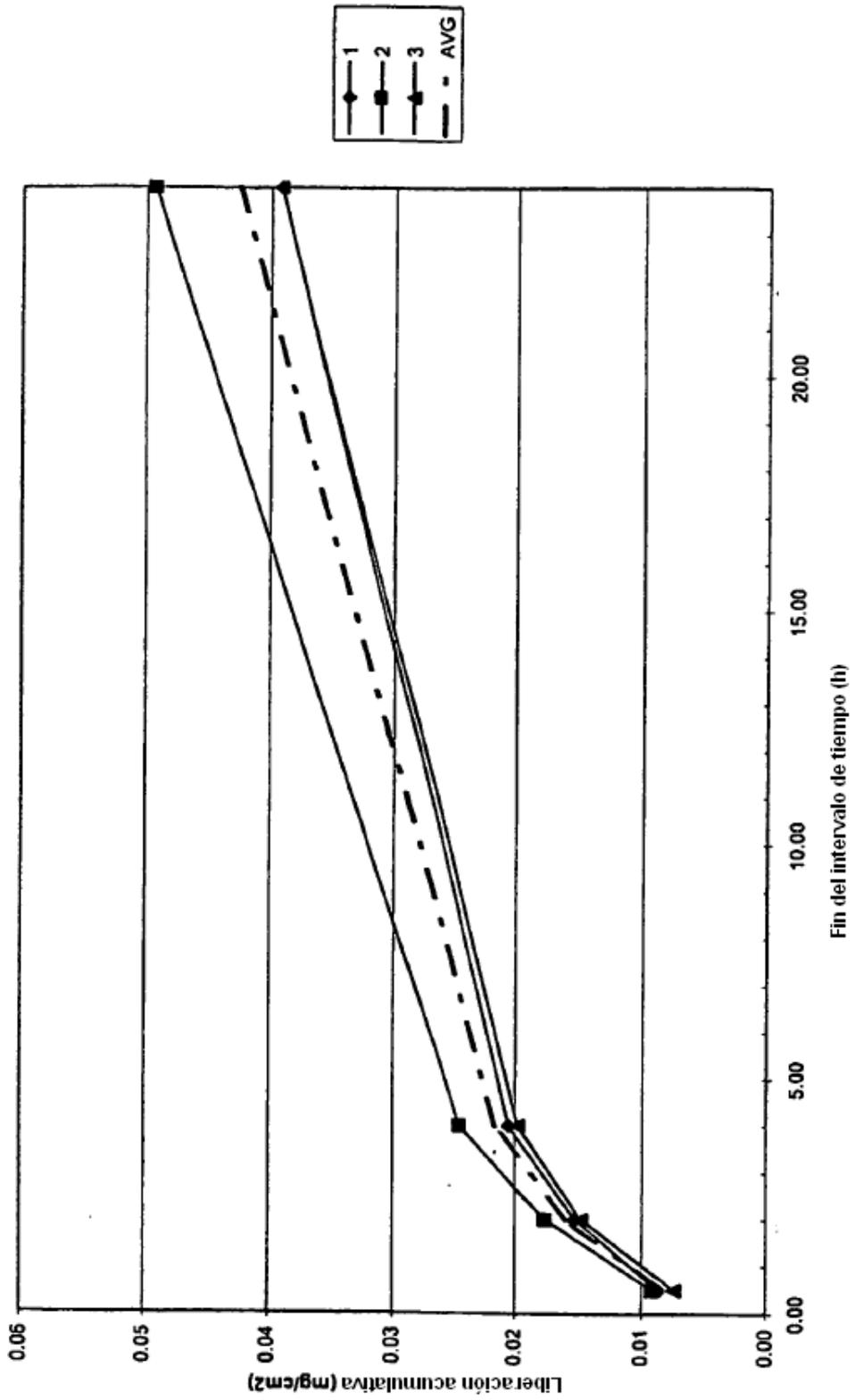


Figura 13

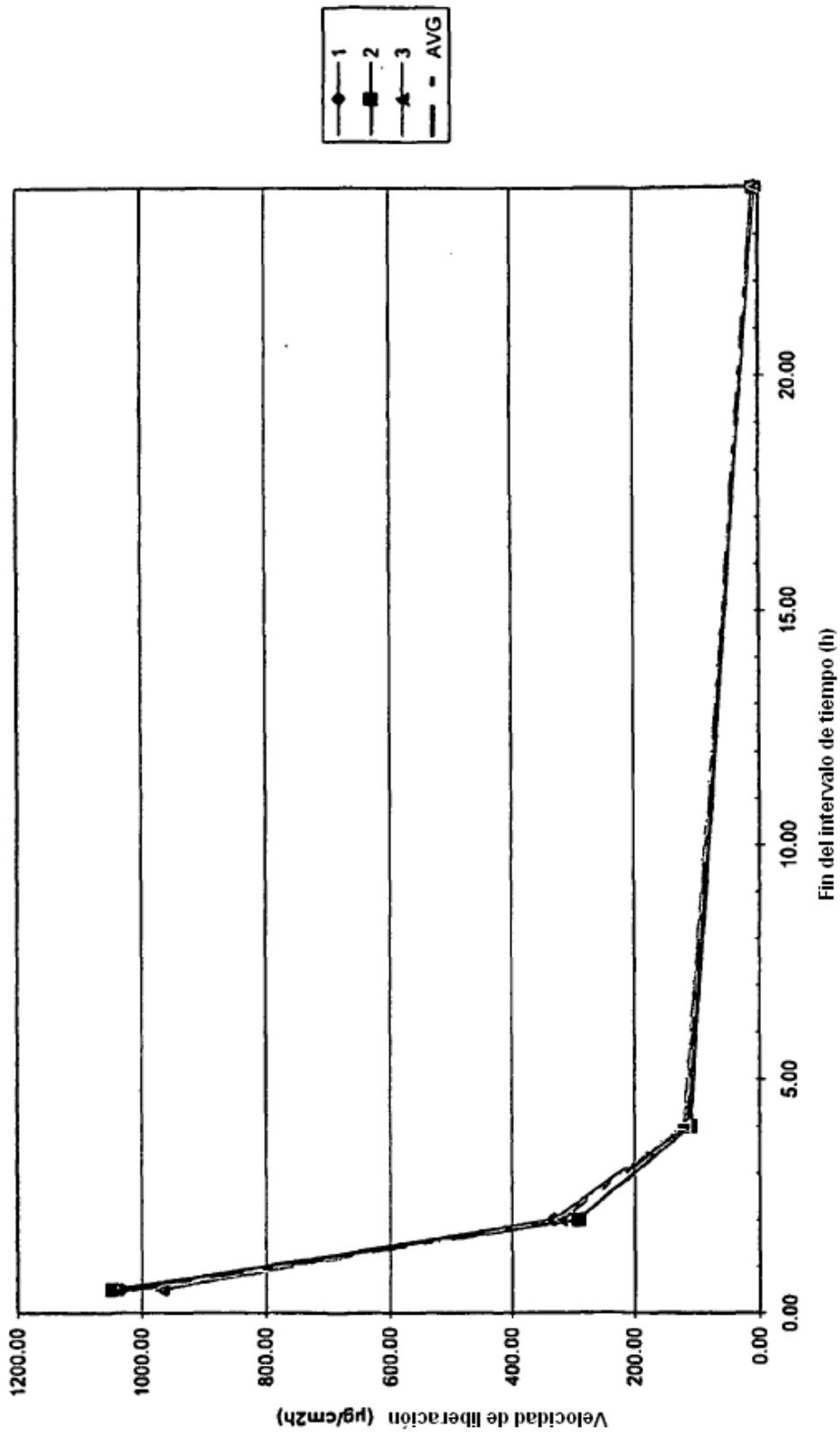


Figura 14

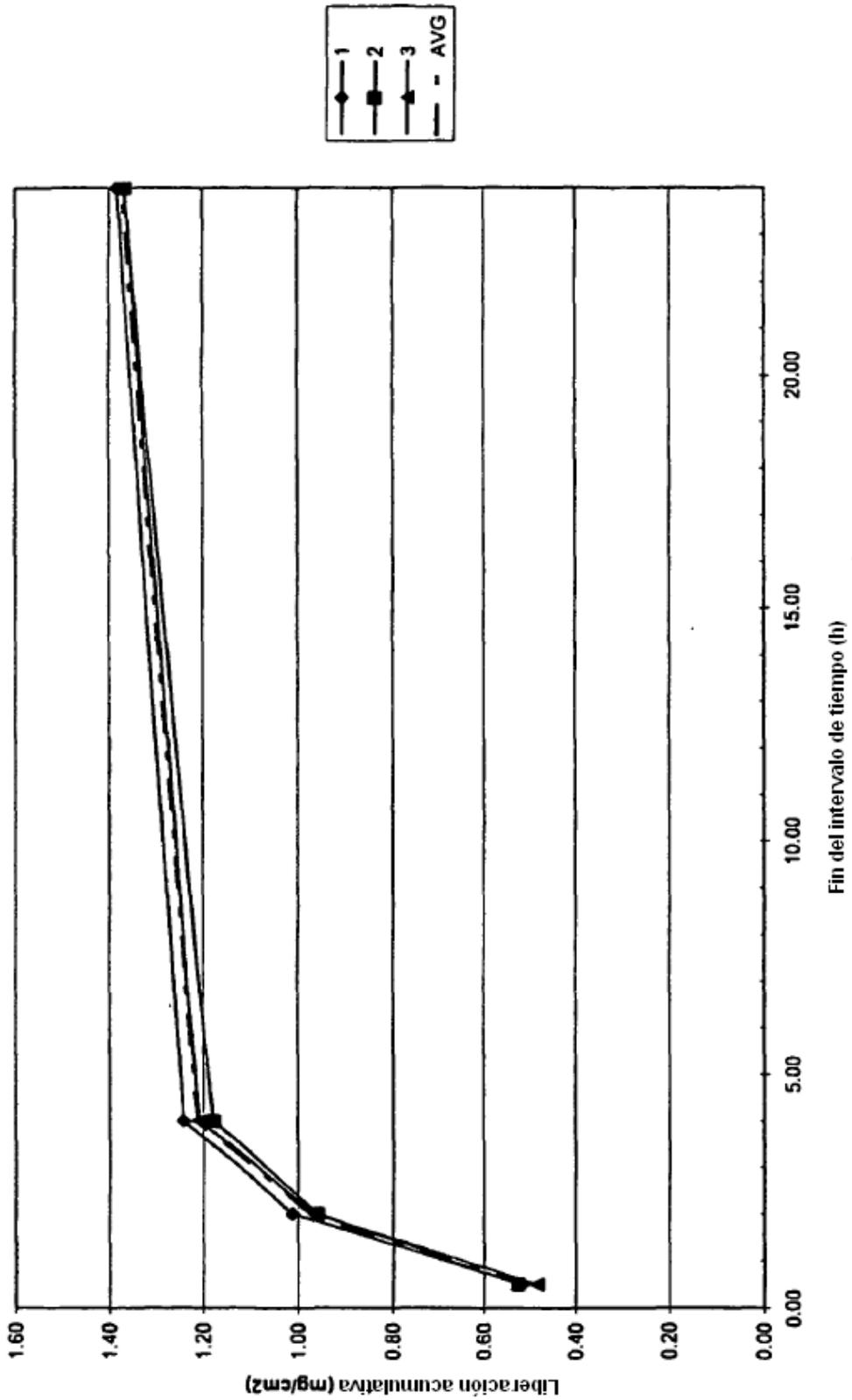


Figura 15

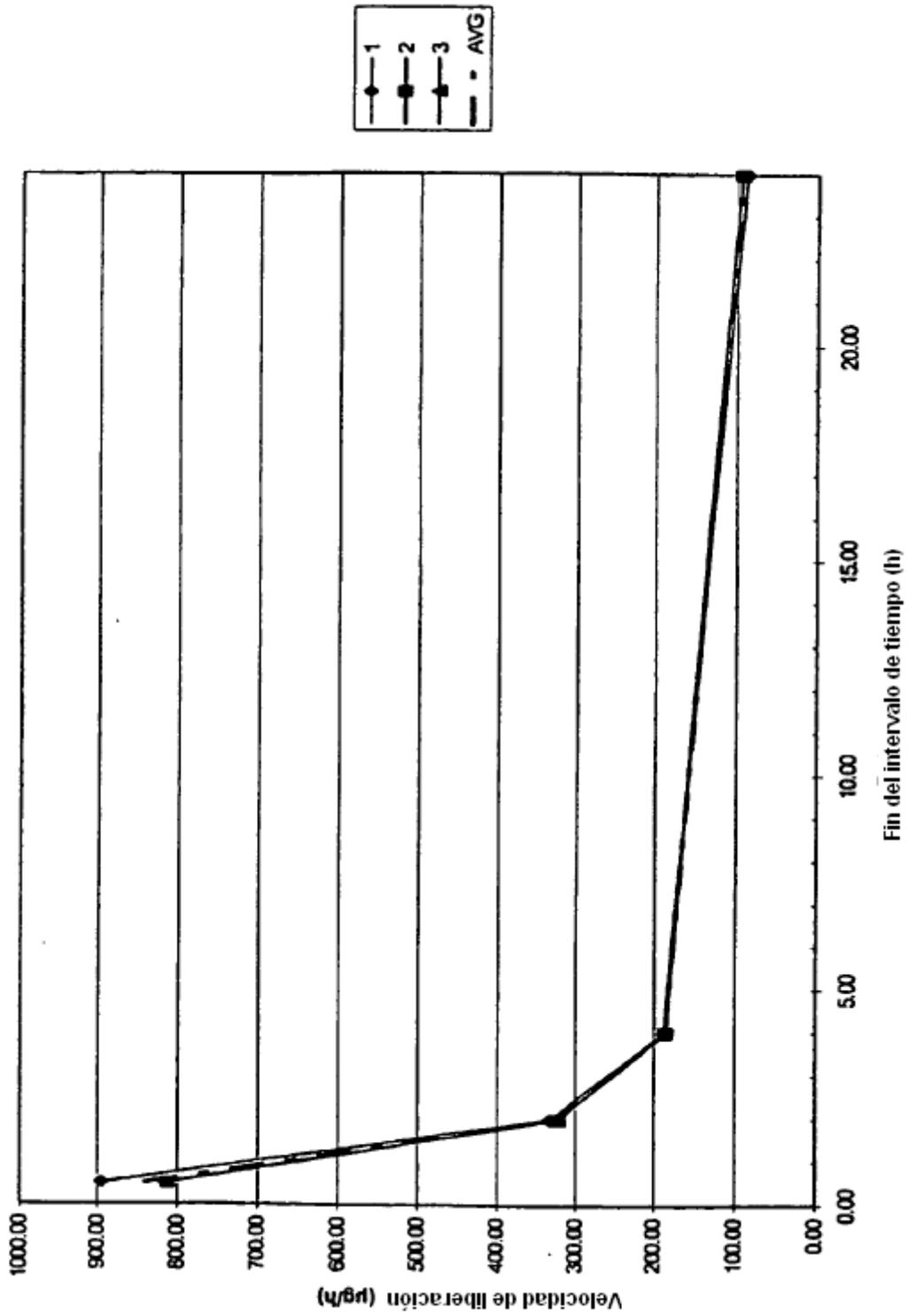


Figura 16

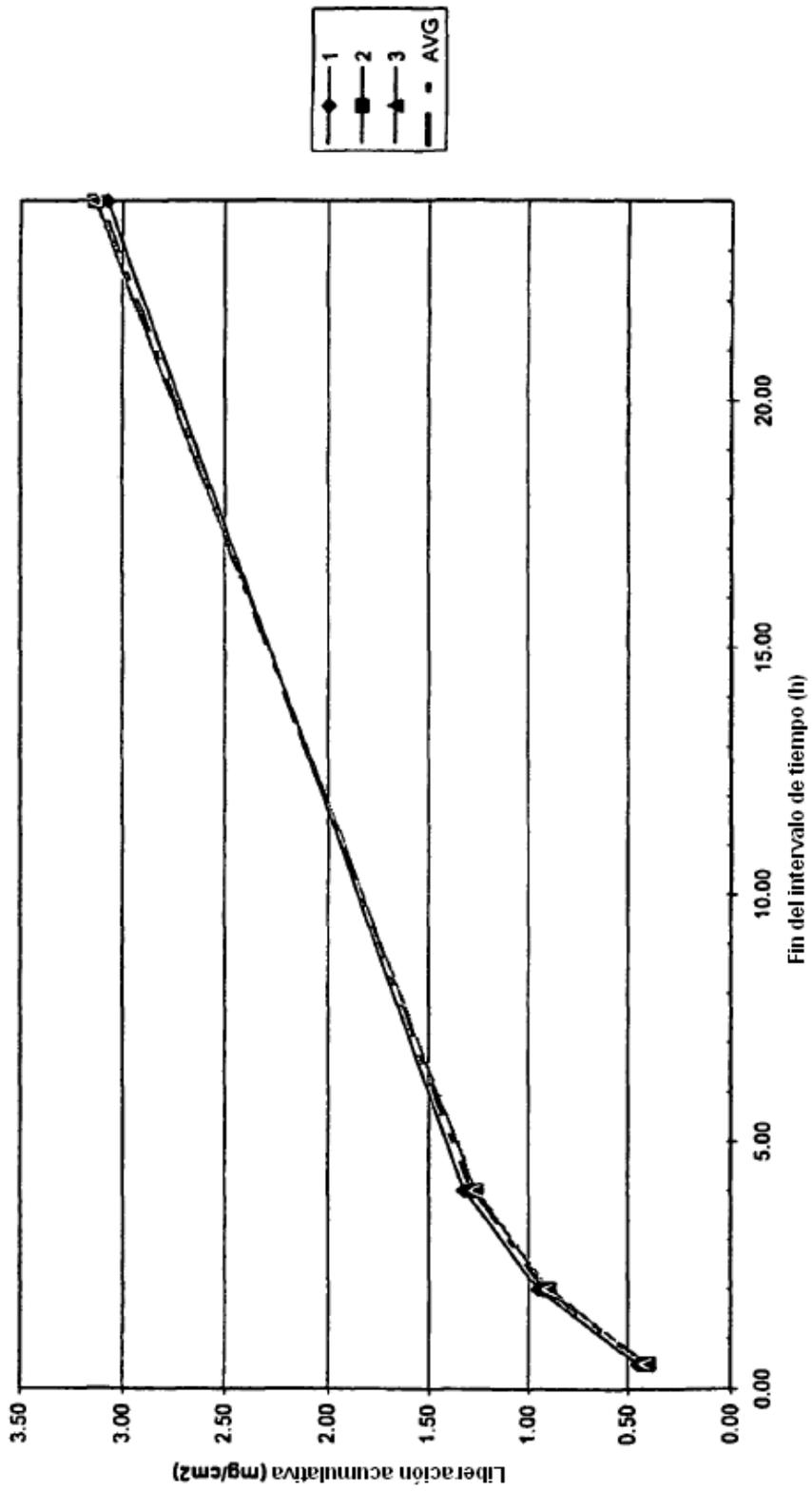


Figura 17

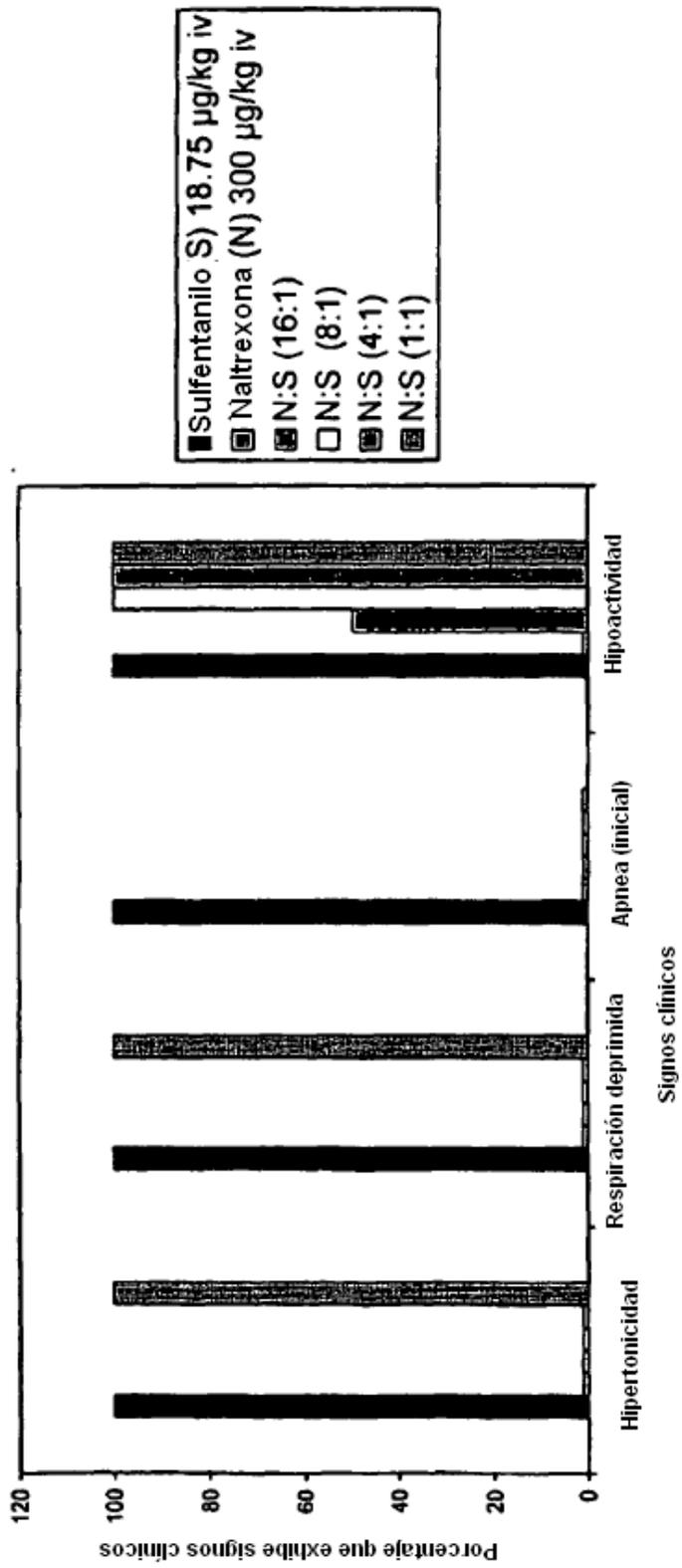


Figura 18

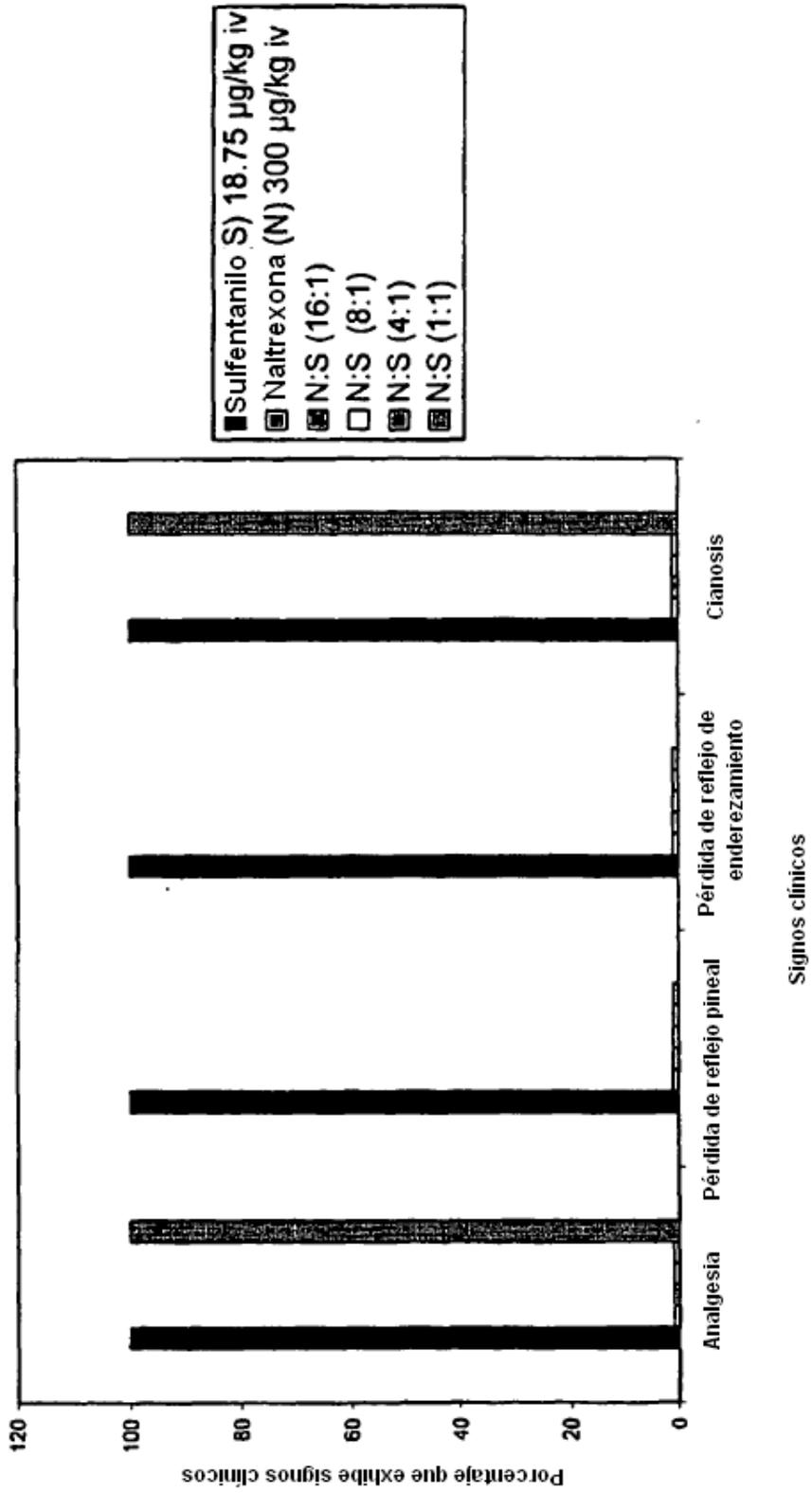


Figura 19

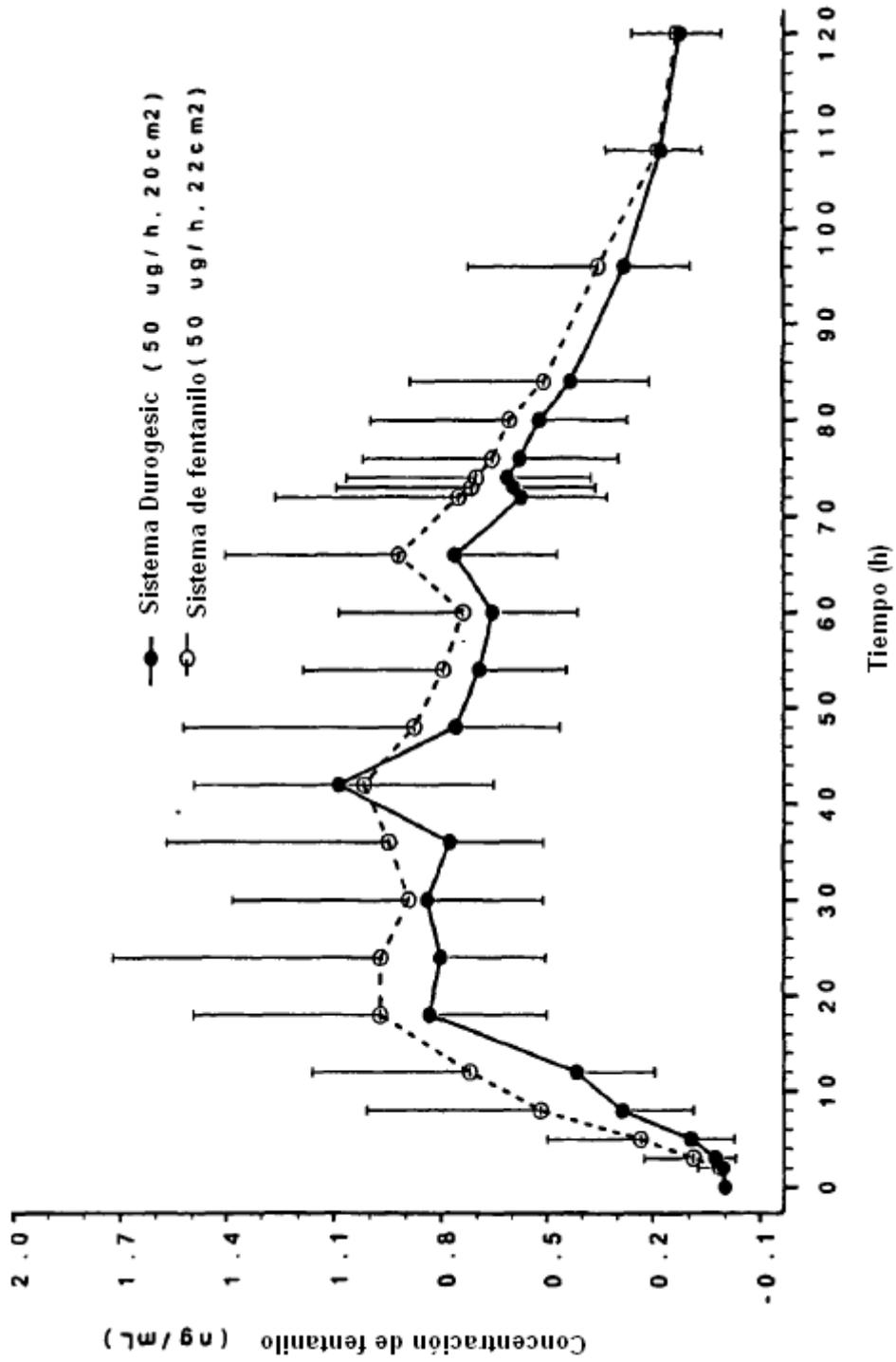


Figura 20

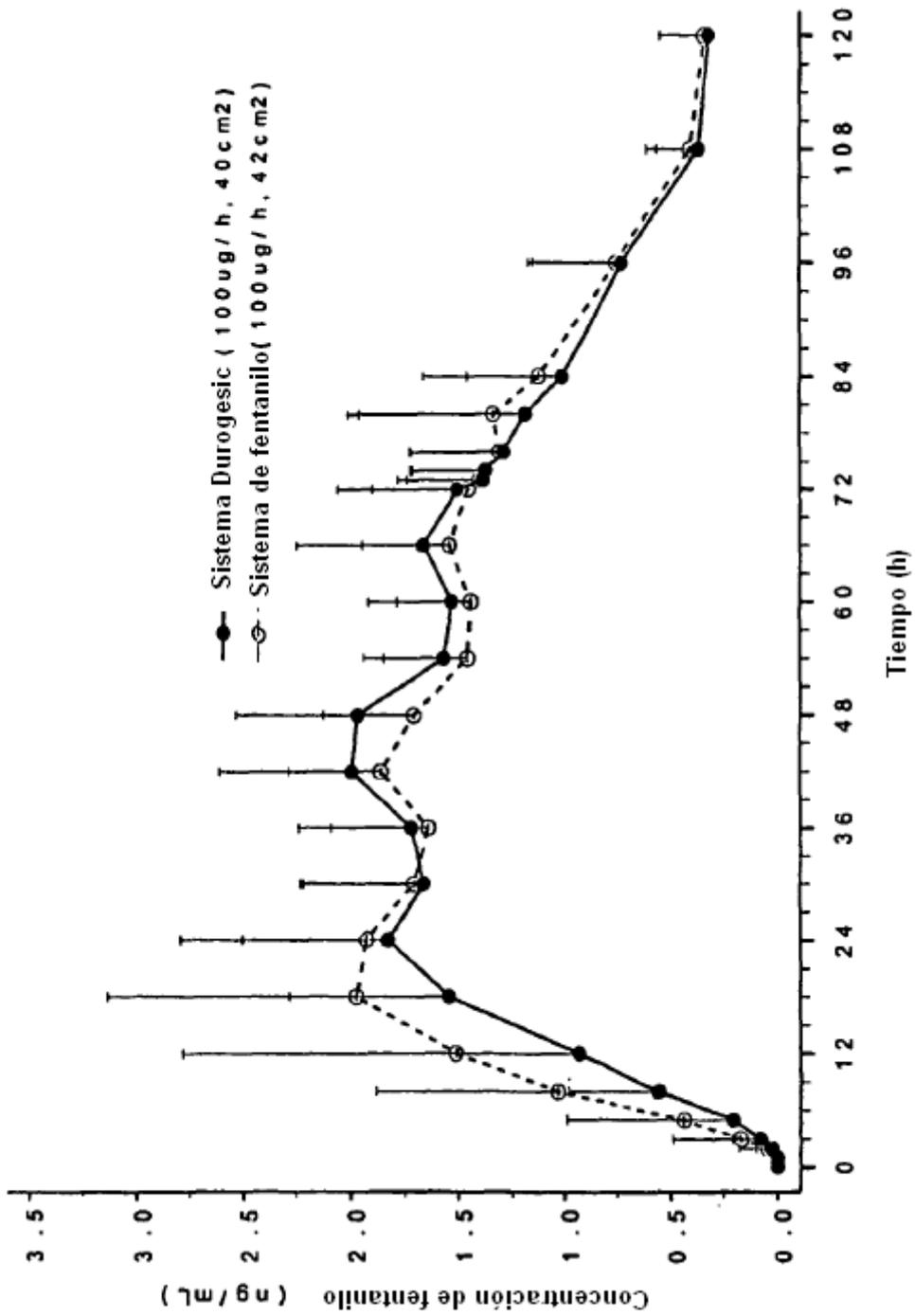


Figura 21

