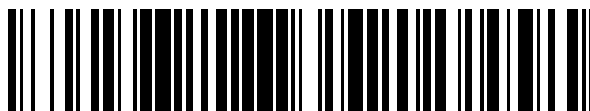


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 672**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61M 35/00 (2006.01)

A61F 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08020810 .1**

96 Fecha de presentación: **30.04.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **2062573**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.05.2009**

54 Título: **Sistemas transdérmicos resistentes al abuso que contienen opioides**

30 Prioridad:
01.05.2001 US 287875 P
22.05.2001 US 292537 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.03.2012

73 Titular/es:
EURO-CELTIQUE S.A.
2, AVENUE CHARLES DE GAULLE
1653 LUXEMBOURG, LU

72 Inventor/es:
Tavares, Lino;
Reidenberg, Bruce E.;
Sackler, Richard S.;
Wright, Curtis;
Alfonso, Mark A.;
Oshlack, Benjamin;
Cassidy, James P.;
Carpanzano, Anthony E.;
Gullapalli, Rampurna Prasad y
Shevchuk, Ihor

74 Agente/Representante:
Mir Plaja, Mireia

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).

ES 2 377 672 T3

DESCRIPCIÓN

Sistemas transdérmicos resistentes al abuso que contienen opioides

5 **Campo de la invención**

10 [0001] La presente invención se refiere a un artículo resistente a manipulaciones indebidas y a una forma de dosificación transdérmica que previene el mal uso del medicamento contenido en la misma. La forma de dosificación incluye al menos un agente inactivador que es liberado cuando el artículo o forma de dosificación es objeto de uso indebido. Preferentemente, el agente inactivador es un agente reticulante que reticula o degrada el medicamento contenido en el interior del artículo o parche. Sin embargo, el agente inactivador no se aplica a un paciente por la vía transdérmica. Además, el artículo o parche puede incluir además un antagonista, por ejemplo, un antagonista opioide, para reducir el abuso del medicamento en la forma de dosificación.

15 **Antecedentes de la invención**

20 [0002] Las formas de dosificación transdérmicas son formas de dosificación convenientes para aplicar muchos agentes activos terapéuticamente eficaces diferentes, que incluyen, entre otros, analgésicos, tales como por ejemplo, analgésicos opioides. Entre los analgésicos opioides típicos se incluyen, entre otros, fentanilo, buprenorfina, etorfinas, y otros narcóticos de alta potencia. Los fármacos no opioides típicos que se aplican por la vía transdérmica son antieméticos (escopolamina), agentes cardiovasculares (nitratos y clonidina) y hormonas (estrógeno y testosterona).

25 [0003] La forma de dosificación transdérmica más común es un sistema transdérmico controlado por difusión (parche transdérmico) que usa o bien un reservorio de fluido o bien un sistema matricial con el fármaco en el adhesivo. Otras formas de dosificación transdérmicas incluyen, entre otros, geles tópicos, lociones, pomadas, dispositivos y sistemas transmucosales, y un sistema de aplicación iontoforético (difusión eléctrica).

30 [0004] Las formas de dosificación transdérmicas son particularmente útiles para la liberación programada y la liberación sostenida de agentes activos. Sin embargo, muchas formas de dosificación, y particularmente las de liberación programada y sostenida de agente(s) activo(s), contienen grandes cantidades de agente(s) activo(s), frecuentemente varias veces la dosis absorbida real. Frecuentemente, la forma de dosificación contiene un exceso de agente activo o entrega una cantidad menor que la total de su agente activo al sujeto bajo tratamiento. Esto da como resultado que parte del agente activo permanezca en la forma de dosificación después del uso. Tanto la forma de dosificación no usada como la porción de agente activo que permanece en la forma de dosificación después del uso se ven sujetas a un potencial abuso ilícito, particularmente si el agente activo es un narcótico o una sustancia controlada. Por ejemplo, las formas de dosificación usadas que contienen opioides no usados o en exceso se pueden manipular indebidamente mediante masticación o extracción por parte de un toxicómano. Incluso el acto de deshacerse cuidadosamente de formas de dosificación usadas puede no ser completamente eficaz para prevenir el abuso, particularmente en casos de cumplimiento incompleto o parcial.

40 [0005] La patente U.S. n.º 5.149.538 de Granger et al. ("Granger") se refiere a una forma de dosificación resistente al mal uso, para la aplicación transdérmica de opioides.

45 [0006] El documento WO 97/04835 describe un sistema transdérmico para administrar una sustancia a través de la piel, incluyendo el sistema un reservorio que contiene la sustancia a administrar como agonista así como un antagonista asociado. El sistema incluye también por lo menos un electrodo que se polariza, cuando se usa el sistema transdérmico, de manera que solamente el agonista pasa a la piel.

50 [0007] El documento US 5.236.714 se refiere a composiciones y formas de dosificación para administrar sustancias susceptibles de experimentar abuso. Se dice que las composiciones y las formas de dosificación tienen un potencial reducido para el abuso sin disminuir los efectos terapéuticos o beneficiosos de la sustancia susceptible de experimentar abuso.

55 [0008] El documento WO 99/32120 se refiere a un método de reducción del potencial de abuso de una forma de dosificación oral de un analgésico opioide, en donde una cantidad analgésicamente eficaz de un agonista opioide oralmente eficaz se combina con un antagonista opioide en una forma de dosificación oral que requeriría por lo menos un proceso de extracción de dos etapas para ser separado del agonista opioide, en donde la cantidad de antagonista opioide incluido es suficiente para contrarrestar los efectos opioides si se extrae junto con el agonista opioide y se administra por vía parenteral.

60 [0009] Existe una necesidad de una forma de dosificación transdérmica que sea menos susceptible de abuso por mal uso del agente activo que queda en una unidad de dosificación no usada o en una unidad de dosificación usada, es decir, el agente activo residual.

Breve descripción de los dibujos**[0010]**

- 5 Figura 1. Esquema de un diseño de un sistema transdérmico de Fentanilo en el que el antagonista y el Fentanilo se encuentran en capas independientes.
 Figura 2. Esquema de un diseño de un sistema transdérmico de Fentanilo en el que el antagonista y la barrera están impresos en una película de soporte.
 10 Figura 3. Esquema de un diseño de un sistema transdérmico de Fentanilo en el que el antagonista aplicado como recubrimiento/complejado está presente en una matriz de Fentanilo/adhesivo.

Resumen de la invención

- 15 **[0011]** Es un objetivo de la presente invención proporcionar un artículo de dosificación transdérmica, por ejemplo, un parche transdérmico, en el que la forma de dosificación incluye al menos un agente activador y al menos un agente inactivador. El agente inactivador se libera solamente cuando la forma de dosificación se solubiliza, se abre, se mastica y/o se desune, pero no se aplica transdérmicamente al paciente. Por lo tanto, el artículo o composición previene o dificulta el mal uso del agente activo contenido en la forma de dosificación transdérmica. En una realización preferida, el agente inactivador es un agente reticulante. En una realización adicional, el agente reticulante se selecciona del grupo
 20 consistente en agente de polimerización, fotoiniciador y aldehídos (por ejemplo, formol). Preferentemente, el agente de polimerización se selecciona del grupo consistente en diisocianato, peróxido orgánico, diimida, diol, triol, epóxido, cianoacrilato y monómero activado por UV. En una realización adicional, la forma de dosificación comprende además un antagonista, preferentemente un antagonista opiode.

- 25 **[0012]** La presente memoria descriptiva da a conocer un artículo de dosificación transdérmica o una composición de dosificación transdérmica que comprende (1) una matriz que comprende al menos un agente activo y (2) perlas que comprenden al menos un agente inactivador, en donde las perlas están mezcladas en la matriz. Las perlas pueden comprender además un antagonista. En una realización específica, las perlas están compuestas por perlas microscópicas de polisacárido, perlas de almidón, perlas de poliactato, o liposomas. En una realización adicional, las
 30 perlas se disuelven tras el contacto con un disolvente acuoso o un disolvente no acuoso.

- [0013]** La presente memoria descriptiva da a conocer un artículo de dosificación transdérmica o una composición de dosificación transdérmica que comprende (1) una matriz que comprende al menos un agente activo y (2) un polímero complejoado con al menos un agente inactivador. En una realización adicional, el polímero se puede complejar también
 35 con al menos un antagonista. En una realización específica, el polímero es un polímero estireno-divinilbenceno reticulado. El polímero puede estar unido opcionalmente a un soporte sólido, tal como una resina. En una realización adicional, el agente inactivador y el antagonista se descomplejan del polímero en un disolvente iónico.

- [0014]** La presente invención contempla un artículo de dosificación transdérmica que comprende (1) una primera capa que comprende al menos un agente activo, (2) una capa inactivadora que comprende al menos un agente inactivador, y
 40 (3) una membrana soluble en disolvente o capa soluble en disolvente. En una realización adicional, la capa inactivadora comprende además un antagonista. En una realización específica, la membrana soluble en disolvente o capa soluble en disolvente está compuesta por hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. En una realización adicional, el disolvente es agua.
 45

Descripción detallada

- [0015]** La presente invención proporciona un artículo de dosificación transdérmica, por ejemplo, un parche transdérmico, en donde la forma de dosificación incluye al menos una agente inactivador. La forma de dosificación puede comprender además al menos una antagonista. El agente inactivador y el antagonista pueden estar presentes en porciones
 50 diferentes del artículo de dosificación o pueden estar presentes en una combinación. La combinación del agente inactivador y antagonista puede incluirse en cualquier parte del artículo de dosificación transdérmica, tal como en un recubrimiento adhesivo presente en un parche transdérmico. El agente inactivador y/o antagonista se liberan únicamente cuando la forma de dosificación se solubiliza, se abre, se mastica o se desune. El agente inactivador y el antagonista quedan secuestrados en el interior del artículo de dosificación transdérmica y no son aplicados transdérmicamente al paciente. Por lo tanto, durante el almacenamiento y el uso regular, el agente inactivador y el antagonista no están en contacto directo o no están en contacto suficiente con el agente activador para convertir el agente activo en inactivo. Sin embargo, si se hace un mal uso del artículo de dosificación con el propósito de abusar del mismo, tal como por ejemplo, se mastica, se empapa, se somete a extracción, se fuma o similares, el agente inactivador
 55 y/o el antagonista son liberados. El agente inactivador degradaría o reticularía el medicamento o agente activo para reducir su eficacia. Además, el antagonista bloquearía los efectos producidos por el agente activador. La presente invención da a conocer además métodos para preparar dichos artículos de dosificación resistentes al abuso.
 60

- [0016]** Las formas de dosificación transdérmica pueden clasificarse en artículos de dosificación transdérmica y

composiciones de dosificación transdérmica. El artículo de dosificación transdérmica más común es un sistema transdérmico controlado por difusión (parche transdérmico) que usa o bien un reservorio de fluido o bien un sistema matricial con el fármaco en el adhesivo. Las composiciones de dosificación transdérmica incluyen, entre otros, geles tópicos, lociones, pomadas, dispositivos y sistemas transmucosales y un sistema de aplicación iontoforético (difusión eléctrica). Preferentemente, la forma de dosificación transdérmica es un parche transdérmico. El artículo de dosificación contiene tanto al menos un agente activo como al menos un primer agente inactivador.

[0017] Tal como se usan en la presente memoria, los términos “agente activo” o “agente activador” se refieren a un compuesto que produce un efecto farmacológico que conduce a un cambio fisiológico. Ejemplos de agentes activos que se pueden usar en la presente invención son fentanilo, buprenorfina, etorfina y opioides relacionados de potencia suficiente para permitir el uso transdérmico, o cualesquiera combinaciones de los mismos. Los fármacos no opioides que se pueden usar incluyen antieméticos (escopolamina), agentes cardiovasculares (nitratos y clonidina) y hormonas (estrógeno y testosterona). En una realización específica de la presente solicitud, el agente activo es un analgésico opioide usado en el tratamiento del dolor. De la forma más preferente, el agente activo es fentanilo.

[0018] Tal como se usa en la presente memoria, el término “antagonista” se refiere a un compuesto que convierte el agente activo en no disponible para producir un efecto farmacológico. En otras palabras, el propio antagonista, no produce un efecto farmacológico, sino que más bien bloquea los efectos de un agente activo. En una realización específica, el antagonista interacciona con el mismo receptor que el agente activo e inhibe la interacción del agente activo con el receptor. Los ejemplos no limitativos de antagonistas incluyen anticuerpos neutralizadores de opioides; antagonistas narcóticos tales como naloxona, naltrexona y nalmefeno; agentes disfóricos o irritantes tales como escopolamina, ketamina, atropina o aceites de mostaza; o cualesquiera combinaciones de los mismos. En una realización preferida, el antagonista es naloxona o naltrexona.

[0019] Tal como se usa en la presente memoria, el término “agente inactivador” se refiere a un compuesto que inactiva o retarda el medicamento, con el fin de reducir el abuso potencial de la forma de dosificación transdérmica. Ejemplos no limitativos de agentes inactivadores incluyen agentes de polimerización, fotoiniciadores y formol. Ejemplos de agentes de polimerización incluyen diisocianatos, peróxidos, diimidaz, dioles, trioles, epóxidos, cianoacrilatos y monómeros activados por UV.

Sistemas de dosificación transdérmica

[0020] Cualquier artículo de dosificación que sea capaz de secuestrar un agente inactivador y permita la liberación de estos agentes bajo condiciones de abuso está contemplado en la presente memoria descriptiva. Estos sistemas pueden comprender además un antagonista. Dichos sistemas de dosificación transdérmica incluyen, entre otros, sistemas basados en disolventes, sistemas basados en concentración de iones y sistemas de barrera.

[0021] Un sistema basado en disolventes se puede usar para liberar el agente inactivador solamente bajo contacto con disolventes específicos. Dichos disolventes incluyen, entre otros, una solución salina, éter, dimetilfurano, alcohol, cloroformo, acetona, benceno, dimetilformamida, cloruro de metileno, tolueno, formaldehído, acetato de etilo, celusolve, agentes cosméticos tales como, quitaesmalte de uñas y glicerina; agentes de pintado/impresión tales como, metil etil cetona, licores minerales (*mineral spirits*), trementina; combustibles tales como gasolina y queroseno; fluidos de limpieza en seco; o un disolvente acuoso similar a la saliva. El sistema basado en disolventes está compuesto por perlas microscópicas que son porosas para los disolventes. Las perlas que se pueden usar en la invención incluyen, entre otras, perlas microscópicas de polisacárido; perlas de almidón; perlas de polilactato; perlas de polilactatogluconato (PLGA); perlas formadas a partir de materiales catalizadores microporosos con base mineral tales como zeolita, alúmina, hidroxapatita y sílice; perlas realizadas a partir de hidrogeles tales como polietilenoóxido, poliácridamida y polivinilpirolidona; perlas realizadas a partir de medios cromatográficos tales como resinas de intercambio iónico, perlas de exclusión por tamaño y resinas de afinidad; perlas realizadas a partir de geles de fuentes naturales tales como quitosano, gelatina, celulosas y agarosa; y perlas realizadas a partir de soportes/filtros porosos sinterizados tales como latón, aluminio y vidrio. En una realización específica, las perlas son perlas microscópicas de polisacárido; perlas de almidón; o perlas de poliactato. El sistema basado en disolventes puede usar también liposomas. La liberación del agente inactivador depende de las propiedades químicas de la perla o liposoma usado en la presente invención. Por ejemplo, cuando se usan perlas de almidón, el agente inactivador se libera cuando entra en contacto con un entorno acuoso.

[0022] Un sistema basado en concentración de iones se puede usar para liberar preferentemente el agente inactivador cuando entra en contacto con un disolvente iónico. En un sistema de este tipo, el agente se complejaría o uniría a una resina de intercambio presente en la forma de dosificación. La resina puede ser de cualquier forma de entre las conocidas en la técnica. La resina de intercambio puede estar compuesta por al menos una resina seleccionada del grupo consistente en estireno-divinilbenceno, una matriz acrílica con grupos funcionales aniónicos y/o catiónicos, y una matriz de sílice con grupos funcionales aniónicos y/o catiónicos. Preferentemente la resina es un polímero reticulado de estireno-divinilbenceno o una resina de intercambio catiónico, por ejemplo, Amberlita IR-122. Los grupos funcionales pueden incluir, entre otros, $\text{R-CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$; $\text{R-CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$; R-SO_3^- ; $\text{R-CH}_2\text{N}^+\text{H}(\text{CH}_3)_2$; $\text{R-CH}_2\text{COO}^-$; R-COO^- ; y

R-CH₂N(CH₂COO)₂. Cuando con la forma de dosificación entra en contacto un disolvente iónico, tal como un alcohol o agua, el agente se liberaría. En una realización, el disolvente contiene etanol y agua. En una realización específica, la concentración de iones del disolvente necesaria para liberar el primer agente inactivador es aproximadamente 100 mEq/litro. Para garantizar adicionalmente la disociación en la saliva, la resina se puede constituir además para ser escindida por enzimas salivales tales como, entre otras, amilasa salival.

[0023] Un sistema basado en capas comprende una forma de dosificación en la que el agente activo y el agente inactivador están presentes en diferentes capas de la forma de dosificación. Por ejemplo, el agente activo está en una primera capa matricial y el agente inactivador está en una capa matricial inactivadora de la forma de dosificación o viceversa. Las capas pueden estar separadas por una barrera, tal como una capa soluble en disolvente o una membrana soluble en disolvente. La barrera puede ser soluble en éter, dimetilfurano, alcohol, cloroformo, acetona, benceno, dimetilformamida, cloruro de metileno, tolueno, formaldehído, acetato de etilo, celusolve; agentes cosméticos tales como quitaesmalte de uñas y glicerina; agentes de pintado/impresión tales como metil etil cetona, licores minerales (*mineral spirits*), trementina; combustibles tales como gasolina y queroseno; fluidos de limpieza en seco; o un disolvente acuoso similar a la saliva. En una realización específica, la barrera es soluble en agua, alcohol, éter, cloroformo y dimetilfurano. La barrera puede estar compuesta por cualquier material conocido en la técnica, tal como una película de celulosa. La barrera puede adoptar la forma de una capa adhesiva, tal como, entre otros, una capa de (hidro)gel, película basada en polímero, soporte tejido o no tejido, material esponjoso poroso, partículas o perlas recubiertas dispersadas. Además, la barrera puede estar protegida por un revestimiento desprendible de polietilentereftalato (PET). Las formas de dosificación en las que el agente inactivador está en un reservorio están contempladas también por la presente invención. Tal como se ha expuesto anteriormente, en la capa inactivadora también puede haber presente un antagonista.

[0024] Un parche transdérmico producido según la presente memoria descriptiva se puede producir en tres formas diferentes. En una realización, una matriz que comprende el agente inactivador se aplica como recubrimiento sobre una película de soporte. A continuación el agente activo se aplica como recubrimiento sobre esta matriz. A continuación esta forma de dosificación comprende opcionalmente una barrera, una capa adhesiva y un revestimiento desprendible de PET. En otra realización, el agente inactivador se aplica como recubrimiento sobre una película de soporte. A continuación esta capa se separa de una matriz que comprende el agente activo mediante una capa soluble en agua. A continuación esta forma de dosificación comprende opcionalmente una capa adhesiva y un revestimiento desprendible de PET. En otra realización, una matriz que comprende el agente activo y el agente inactivador se aplica como recubrimiento sobre una película de soporte. Esta matriz puede comprender opcionalmente un adhesivo. Esta forma de dosificación puede comprender además una barrera, un adhesivo y un revestimiento desprendible de PET.

35 **Métodos para preparar sistemas de dosificación transdérmicos**

[0025] El agente inactivador y el antagonista se pueden incorporar en la forma de dosificación transdérmica mediante cualesquiera métodos que sean conocidos en la técnica. En la presente memoria se exponen algunos de los métodos preferidos para incorporar el primer agente inactivador a la forma de dosificación. Se describen además los métodos propuestos de cómo las formulaciones evitarían el abuso de la forma de dosificación.

Sistema basado en capas

[0026] En este sistema, una capa de al menos un agente inactivador se aplica en un lado del artículo de dosificación transdérmica. La capa puede comprender además un antagonista. Esta capa se puede separar a continuación del agente activo por una capa soluble en disolvente o una membrana microporosa permeable al disolvente. En una realización específica, el disolvente es agua. La capa soluble en agua puede estar compuesta por cualquier sustancia que pueda ser soluble en un disolvente específico, tal como hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. La capa del agente inactivador se puede aplicar a la forma de dosificación transdérmica mediante cualquier método conocido en la técnica. En una realización, el agente inactivador se puede aplicar a la forma de dosificación mediante tecnología de impresión tridimensional. Una vez que la capa inactivadora se ha colocado en la forma de dosificación, la membrana o capa soluble se coloca en contacto con la misma. A continuación se puede aplicar el agente activo mediante cualquier método en la membrana o capa soluble. Cuando la forma de dosificación se coloca en un disolvente acuoso, la membrana o capa soluble puede disolverse y el agente inactivador se libera.

Administración

[0027] Los artículos de dosificación de la presente invención se pueden usar para tratar diversas condiciones dependiendo del medicamento contenido en el interior de la forma de dosificación. En una realización preferida, el medicamento se usa para tratar el dolor. Los artículos de dosificación de la presente invención se pueden administrar solos en dosificaciones apropiadas definidas por ensayos rutinarios con el fin de obtener la actividad óptima mientras se minimiza cualquier potencial toxicidad.

[0028] La cantidad de agente activo en una forma de dosificación dependerá de las necesidades del paciente y de las

características del mismo tales como, por ejemplo, altura, peso, edad y sexo. Dichas cantidades pueden ser determinadas por aquellos expertos en la materia mediante métodos tales como el establecimiento de una matriz de cantidades y efectos. Sin embargo, dichas cantidades deberían ser aquellas cantidades eficaces para conseguir los resultados buscados mediante el artículo de dosificación. Por ejemplo, la cantidad de un agente activo analgésico opioide en un artículo de dosificación de este tipo debería ser aquella cantidad eficaz para proporcionar analgesia a un paciente durante el intervalo de tiempo para el cual se va a usar el artículo de dosificación.

[0029] Las cantidades del agente activo inactivador y del antagonista dependerán del agente activo y de la cantidad de agente activo residual que se espera en un artículo de dosificación particular. Dichas cantidades pueden ser determinadas también por aquellos expertos en la materia mediante métodos tales como el establecimiento de una matriz de cantidades y efectos. Sin embargo, dichas cantidades deberían ser aquellas cantidades eficaces para conseguir los resultados buscados, es decir, inactivación del agente activo residual o convertir en no deseable un fármaco de abuso atractivo.

Métodos de ensayo para artículos transdérmicos

[0030] Para valorar la resistencia a manipulaciones indebidas de la presente invención se puede usar cualquier método. En una realización específica, el agente activo se extraerá del artículo transdérmico con un disolvente. Dichos disolventes incluyen, entre otros, una solución salina, éter, dimetilfurano, alcohol, cloroformo, acetona, benceno, dimetilformamida, cloruro de metileno, tolueno, formaldehído, acetato de etilo, celusolve; agentes cosméticos tales como, quitaesmalte de uñas y glicerina; agentes de pintado/impresión tales como metil etil cetona, licores minerales (*mineral spirits*), trementina; combustibles tales como gasolina y queroseno; fluidos de limpieza en seco; o un disolvente acuoso similar a la saliva. Después de la extracción, el agente activo presente en el disolvente y en el artículo se valorará usando cualquier método conocido en la técnica. Dichos métodos incluyen, medición con espectrofotometría infrarroja o ultravioleta/visible, técnicas cromatográficas tales como cromatografía líquida de alta resolución o cromatografía de gases. La técnica debería tanto identificar como cuantificar el agente activo en el tampón fosfato y en la composición o artículo.

[0031] En otra realización específica, el artículo transdérmico se separará mecánicamente. A un cirujano en pequeños animales se le proporcionará el esquema del artículo transdérmico a ensayo. A continuación el cirujano, usando herramientas de quirófano, diseccionará el parche para separar el material que contiene el agente activo del agente inactivador. Al cirujano se le pueden proporcionar parches de prueba para practicar. El ensayo puede ser cronometrado. Después de la separación, se realizará un análisis químico sobre los materiales separados para determinar el grado de éxito. Para el análisis químico se puede usar cualquier método conocido en la técnica. Dichos métodos incluyen medición con espectrofotometría infrarroja o ultravioleta/visible, técnicas cromatográficas tales como cromatografía líquida de alta resolución o cromatografía de gases.

EJEMPLOS

[0032] La presente invención se entenderá mejor en referencia a los Ejemplos siguientes, que se proporcionan como ejemplificativos de la invención, y no a modo de limitación.

EJEMPLO I de referencia: EXTRACCIÓN EN DISOLVENTE QUE CONTIENE ETANOL

[0033] El parche transdérmico se macera con 100 mL de un disolvente que contiene 75% de etanol. El parche se macera durante 30 minutos. Los fármacos que están presentes en el disolvente y en el parche se miden por cromatografía líquida de alta resolución.

EJEMPLO II de referencia: EXTRACCIÓN EN DISOLVENTE QUE CONTIENE ÉTER

[0034] El parche transdérmico se macera con 100 mL de un disolvente que contiene éter dietílico de grado reactivo. El parche se macera durante 30 minutos. Los fármacos que están presentes en el disolvente y en el parche se miden por cromatografía líquida de alta resolución.

EJEMPLO III de referencia: SEPARACIÓN MECÁNICA

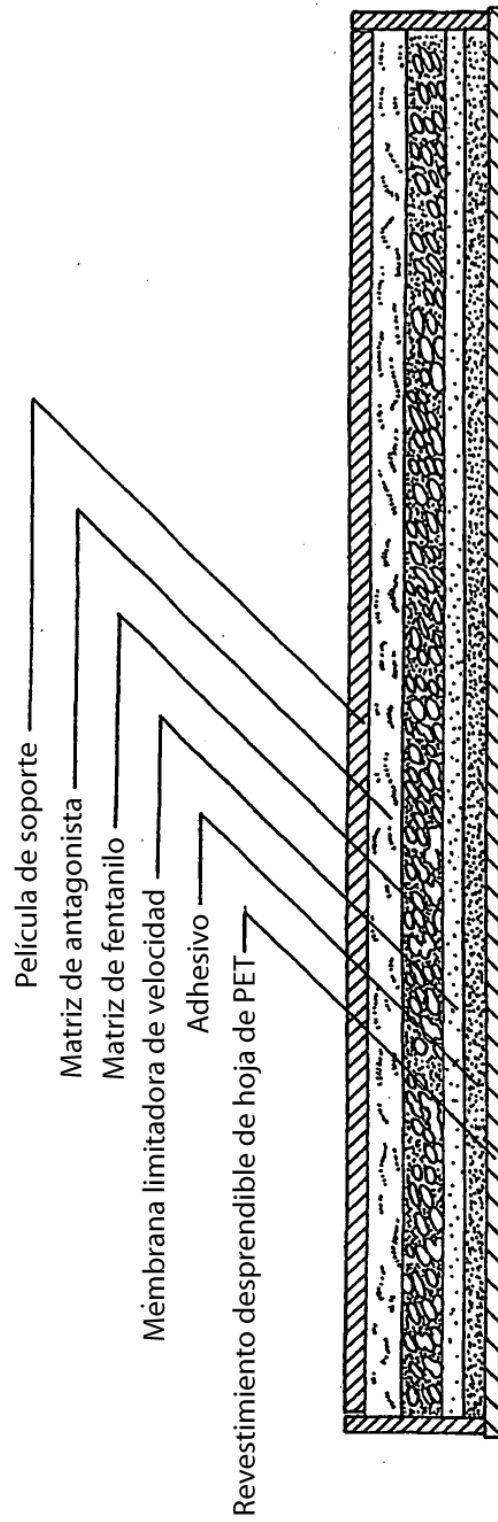
[0035] A un cirujano en pequeños animales se le proporciona el esquema de la forma de dosificación transdérmica a ensayo. El cirujano, usando herramientas de quirófano, disecciona el parche para separar el material que contiene el agente activo del agente inactivador. Al veterinario se le proporcionan dos parches de prueba para practicar. El límite de tiempo para el experimento real es 1 hora. Se realiza el análisis químico sobre los materiales separados para determinar el nivel de éxito. Los fármacos que están presentes se miden por cromatografía líquida de alta resolución.

EJEMPLO IV de referencia: EXTRACCIÓN DE AGENTES EN DISOLVENTE ACUOSO PARA REPRODUCIR SALIVA

- 5 **[0036]** Se prepara un parche transdérmico, en donde el parche comprende un agente activo y un agente inactivador. El parche se coloca en una botella rotatoria, con el lado adhesivo encarado al disolvente. El disolvente es una solución de NaCl 0,5 N que se tampona a pH = 6,4 con un tampón fosfato. Aproximadamente 15 mL del disolvente se colocan en la botella y a continuación la botella se gira a 20 rpm durante 30 minutos. Los fármacos que están presentes en el disolvente y en el parche se miden por cromatografía líquida de alta resolución.

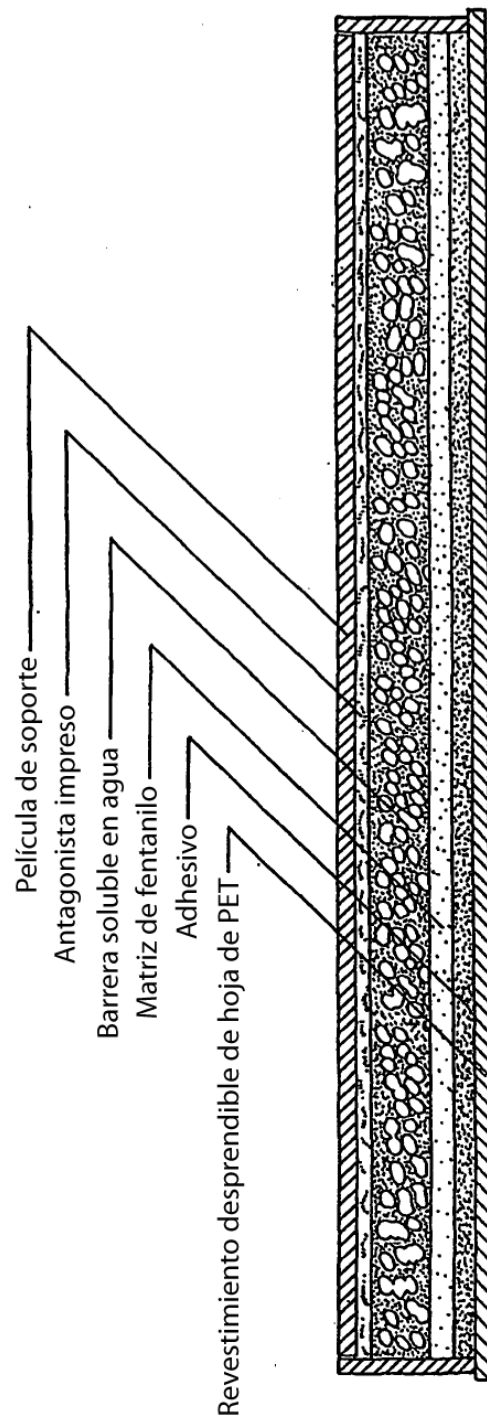
REIVINDICACIONES

- 5 1. Artículo de dosificación transdérmica para evitar el mal uso del medicamento de su interior, que comprende una primera capa que comprende por lo menos un agente activo, una capa inactivadora que comprende por lo menos un agente inactivador, y una membrana soluble en disolvente o capa soluble en disolvente.
2. Artículo de dosificación transdérmica de la reivindicación 1, en el que la membrana soluble en disolvente o capa soluble en disolvente está compuesta por hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.
- 10 3. Artículo de dosificación transdérmica de la reivindicación 1, en el que el disolvente es agua.
4. Artículo de dosificación transdérmica de la reivindicación 1, en el que el agente inactivador es formol.
- 15 5. Artículo de dosificación transdérmica de la reivindicación 1, en el que el agente activo es fentanilo, buprenorfina, etorfina, escopolamina, un nitrato, clonidina, estrógeno o testosterona.



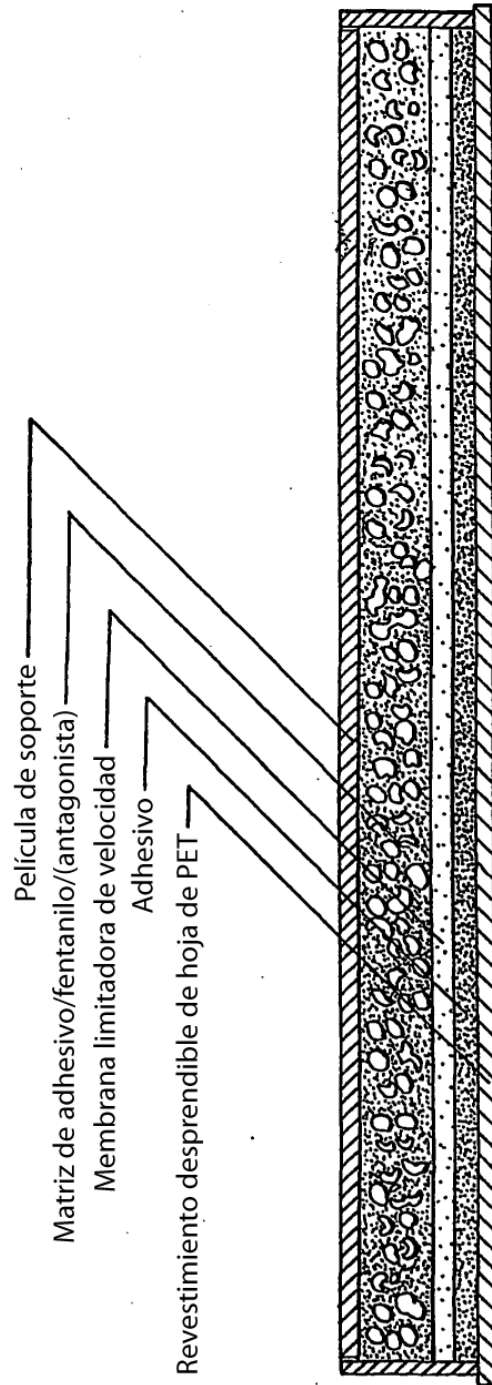
Antagonista y fentanilo en capas diferentes

Figura 1



Antagonista y barrera impresos en película de soporte

Figura 2



**Antagonista como recubrimiento/complejado
en matriz de fentanilo/adhesivo**

Figura 3