

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 828**

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 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2002 E 10009943 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2015 EP 2316439**

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 y mención en BOPI de la traducción de la patente:

29.09.2015

73 Titular/es:

**EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)
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

ES 2 546 828 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 transdérmicos resistentes al abuso que contienen opioides

5 Remisión a solicitudes relacionadas

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 uso indebido del medicamento contenido en la misma. La forma de dosificación incluye al menos un agente inactivador que se libera cuando el artículo o forma de dosificación es objeto de uso indebido. 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 administra a un paciente por la vía transdérmica. Adicionalmente, 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 administrar 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 administran 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 de su uso. Tanto la forma de dosificación no usada como la porción de agente activo que permanece en la forma de dosificación después de su 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 la eliminación cuidadosa de formas de dosificación usadas puede no resultar completamente eficaz para prevenir el abuso, particularmente en casos de cumplimiento incompleto o parcial.

45 [0005] La patente U.S. n.º 5.149.538 de Granger et al. ("Granger") se refiere a una forma de dosificación resistente al uso indebido, para la administración transdérmica de opioides.

50 [0006] El documento WO 02/085268 se refiere a un artículo desechable para prevenir el uso indebido de una forma de dosificación transdérmica que comprende una capa exterior que tiene un lado encarado a una capa interior y un lado opuesto; una capa interior que tiene un lado encarado a la capa exterior y un lado opuesto, estando unida la capa interior a la capa exterior para formar uno o más reservorios de material cerrado, entre el lado de la capa interior encarado a la capa exterior y el lado de la capa exterior encarado a la capa interior; y un adhesivo que cubre una primera porción del lado opuesto de la capa interior, en donde el adhesivo es un adhesivo activado por calor que cambia de color y/o se activa cuando el artículo se somete a temperaturas elevadas, sellando de este modo la forma de dosificación transdérmica dentro del artículo.

55 [0007] El documento US 5.149.538 da a conocer una forma de dosificación resistente al uso indebido, para la administración transdérmica de opioides, que comprende, de forma combinada, uno o más opioides permeables a la piel, medios de aplicación permeables a dicho opioide, uno o más antagonistas de dicho opioide liberables tras ingestión o inmersión del disolvente, y medios de barrera impermeables que separan dicho opioide y dicho antagonista.

60 [0008] 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 en forma de un agonista así como un antagonista asociado.

5 [0009] El documento US 5.236.714 da a conocer composiciones y formas de dosificación para administrar sustancias susceptibles de experimentar abuso, que contienen la sustancia susceptible de experimentar abuso en una forma que es permeable a la piel o mucosa en la cual se va a aplicar y un antagonista de la sustancia susceptible de experimentar abuso en una cantidad supresora de este último y en una forma que es impermeable a la piel o mucosa en la cual se aplica la composición.

10 [0010] Existe una necesidad de una forma de dosificación transdérmica que sea menos susceptible de abuso por uso indebido 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

[0011]

15 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.

20 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

25 [0012] Es un objetivo de la presente invención proporcionar una forma 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 disgrega, pero no se aplica transdérmicamente al paciente. Por lo tanto, el artículo o composición previene o dificulta el uso indebido del agente activo contenido en la forma de dosificación transdérmica. El agente inactivador es un agente reticulante. En una realización adicional, el agente reticulante se selecciona del grupo compuesto por agente de polimerización, fotoiniciador y aldehídos (por ejemplo, formol). Preferentemente, el agente de polimerización se selecciona del grupo compuesto por diisocianato, peróxido orgánico, diimida, diol, triol, epóxido, cianoacrilato y un monómero activado por UV. En una realización adicional, la forma de dosificación comprende además un antagonista, preferentemente un antagonista opioide.

35 [0013] Específicamente, la presente invención se refiere a una forma de dosificación transdérmica para prevenir el uso indebido del medicamento de su interior, que comprende al menos un agente activo y al menos un agente inactivador, en donde el agente inactivador es un agente reticulante que se libera tras alteración de la forma de dosificación.

40 [0014] La presente invención contempla 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 perlas se disuelven tras el contacto con un disolvente acuoso o un disolvente no acuoso.

45 [0015] La presente invención contempla además 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 complejado con al menos un agente inactivador. En una realización adicional, el polímero se puede complejar también 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.

50 [0016] La presente invención contempla además 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 (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.

60 Descripción detallada

[0017] La presente invención proporciona una forma de dosificación transdérmica, por ejemplo, un parche o composición transdérmicos, en donde la forma de dosificación incluye al menos un agente inactivador. La forma de dosificación puede comprender además al menos un antagonista. El agente inactivador y el antagonista pueden estar

presentes en porciones diferentes de la forma de dosificación o pueden estar presentes en una combinación. La combinación del agente inactivador y antagonista puede incluirse en cualquier parte de la forma 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 disgrega. El agente inactivador y el antagonista quedan secuestrados en el interior de la forma 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 uso indebido de la forma 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 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 dichas formas de dosificación resistentes al abuso.

[0018] 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. La forma de dosificación contiene tanto al menos un agente activo como al menos un primer agente inactivador.

[0019] 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 no limitativos de agentes activos que se pueden usar en la presente invención son fentanilo, buprenorfina, etorfina y opioides relacionados de potencia suficiente para permitir un uso transdérmico, o cualesquiera combinaciones de los mismos. Los fármacos no opioides que se pueden usar incluyen, aunque sin carácter limitativo, 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.

[0020] 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.

[0021] Tal como se usa en la presente memoria, el término “agente inactivador” se refiere a un compuesto que es un agente reticulante que inactiva o reticula el medicamento, con el fin de reducir el abuso potencial de la forma de dosificación transdérmica. Ejemplos no limitativos de agentes inactivadores incluyen, aunque sin carácter limitativo, 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

[0022] Cualquier forma de dosificación que sea capaz de secuestrar un agente inactivador y permita la liberación de estos agentes bajo condiciones de abuso está contemplada por la presente invención. 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.

[0023] 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, alcoholes 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 realizadas a partir de materiales catalizadores microporosos con base mineral tales como zeolita, alúmina, hidroxiapatita y sílice; perlas realizadas a partir de hidrogeles tales como óxido de polietileno, poli(acrilamida y polivinilpirrolidona); 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 origen natural tales como

5 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 polilactato. 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.

10 [0024] 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 compuesto por 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, $R-CH_2N^+(CH_3)_3$; $R-CH_2N^+(CH_3)_2C_2H_4OH$; $R-SO_3^-$; $R-CH_2N^+H(CH_3)_2$; $R-CH_2COO^-$; $R-COO^-$; y $R-CH_2N(CH_2COO)_2$. 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.

25 [0025] 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, alcoholes 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.

40 [0026] 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.

50 **Métodos para preparar sistemas de dosificación transdérmica**

[0027] 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 enumeran 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 prevendrían el abuso de la forma de dosificación.

Sistema basado en disolventes

60 [0028] En un método, perlas microscópicas de polisacárido se impregnan con al menos un agente inactivador. Las perlas se mezclarían físicamente en (a) la matriz de agente activo que estará presente en la superficie del artículo de dosificación transdérmica o (b) la composición de dosificación transdérmica. Las perlas que se pueden usar en la invención incluyen, aunque sin carácter limitativo, perlas microscópicas de polisacárido; perlas de almidón; perlas de polilactato; perlas realizadas a partir de materiales catalizadores microporosos con base mineral tales como ceolita, alúmina, hidroxiapatita y sílice; perlas realizadas a partir de hidrogeles tales como óxido de polietileno, poliacrilamida y

5 polivinilpirolidona; perlas realizadas a partir de medios cromatográficos tales como resinas de intercambio de iones, perlas de exclusión por tamaño y resinas de afinidad; perlas realizadas a partir de geles de origen natural 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 forma de realización específica, las perlas son perlas microscópicas de polisacárido; perlas de almidón; y perlas de polilactato. La perla puede estar además impregnada con al menos un antagonista. El agente inactivador y el antagonista se liberarían cuando el artículo o composición son situados en un entorno acuoso, tal como cuando la forma de dosificación es masticada o es sometida a extracción.

10 **[0029]** En otro método, perlas de almidón se impregnan con al menos un agente inactivador. Estas perlas serían susceptibles a cualquier enzima presente en la saliva, tal como amilasa salival. Además, las perlas pueden ser susceptibles a la humedad presente en la saliva. Esta humedad disolvería las perlas. Estas perlas se mezclarían en (a) la matriz de agente activo presente en la superficie del artículo de dosificación transdérmica o (b) la composición de dosificación transdérmica. Estas perlas serían disueltas por la humedad o las enzimas salivales cuando el artículo o composición se somete a saliva mediante su colocación sublingual o bucal o cuando es tragado. Las perlas de almidón pueden impregnarse además con al menos un antagonista.

20 **[0030]** En un método adicional, las capas de al menos un agente inactivador se incorporarían en la estructura física de las perlas. Estas perlas se mezclarían en (a) la matriz de agente activo presente en la superficie del artículo de dosificación transdérmica o (b) la composición de dosificación transdérmica. Las perlas que se pueden usar en la invención incluyen, aunque sin carácter limitativo, perlas microscópicas de polisacárido; perlas de almidón; perlas de polilactato; perlas realizadas a partir de materiales catalizadores microporosos con base mineral tales como ceolita, alúmina, hidroxiapatita y sílice; perlas realizadas a partir de hidrogeles tales como óxido de polietileno, poliácridamida y polivinilpirolidona; perlas realizadas a partir de medios cromatográficos tales como resinas de intercambio de iones, perlas de exclusión por tamaño y resinas de afinidad; perlas realizadas a partir de geles de origen natural 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 forma de realización específica, las perlas son perlas de polisacárido y perlas de poliacetato. En una forma de realización adicional un antagonista es incorporado en las perlas. Las capas que se incorporan a las perlas pueden representar diferentes formas (por ejemplo, sal de HCl, forma básica) del agente inactivador y/o antagonista. Estas perlas se pueden solubilizar en un medio acuoso y no acuoso.

30 **[0031]** En un método, liposomas que comprenden al menos un agente inactivador se mezclan en (a) la matriz de agente activo presente en la superficie del artículo de dosificación transdérmica o (b) la composición de dosificación transdérmica. En una forma de realización, también hay presente un antagonista. Los liposomas pueden ser sencillos (sin contenido de proteínas) o tachonados de poros (con contenido de proteínas). Los liposomas se pueden realizar mediante cualquier método conocido en la técnica. Los liposomas tachonados de poros pueden ser contruidos con sondas moleculares proteicas que liberarían el primer agente inactivador y el segundo agente inactivador tras exposición a un disolvente acuoso. Comparativamente, los liposomas sencillos liberarían el agente inactivador y el antagonista cuando se expusieran o bien a disolventes no acuosos o bien a disolventes acuosos y se sometiesen a estrés físico.

40 **Sistema basado en concentración de iones**

45 **[0032]** Para producir un sistema alternativo de dosificación transdérmica puede usarse una resina de intercambio de cationes farmacéuticamente aprobada. La resina puede ser de cualquier forma conocida en la técnica. La resina de intercambio puede estar compuesta por al menos una resina seleccionada del grupo compuesto por 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 de estireno-divinilbenceno reticulado, una resina de intercambio de cationes, por ejemplo Amberlita IR-122, o una resina de intercambio de aniones, por ejemplo, Amberlita IRA-900. Los grupos funcionales pueden incluir, aunque sin carácter limitativo, $R-CH_2N^+(CH_3)_3$; $RCH_2N^+(CH_3)_2C_2H_4OH$; $R-SO_3^-$; $R-CH_2N^+H(CH_3)_2$; $R-CH_2COO^-$; $R-COO^-$; y $R-CH_2N(CH_2COO)_2$. Opcionalmente la resina puede estar unida a la superficie de un artículo de dosificación transdérmica, tal como un parche transdérmico. El polímero de estireno-divinilbenceno se complejaría o uniría con formas básicas del agente inactivador. En una forma de realización, se compleja un antagonista. En presencia de un entorno altamente aniónico, tal como la saliva, se liberarán el agente inactivador y antagonista. Comparativamente, una resina que se une a una forma ácida del agente inactivador y el antagonista, tal como una resina de intercambio de aniones, por ejemplo Amberlita IRA-900, liberaría los agentes en un entorno altamente catiónico, tal como el fluido gástrico. Dicho fluido gástrico puede estar presente en el esófago, el estómago o el duodeno.

60 **Sistema basado en capas**

[0033] 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.

Composiciones farmacéuticas

[0034] Los compuestos se pueden formular en una composición farmacéutica. La composición farmacéutica puede incluir también aditivos, tales como un vehículo farmacéuticamente aceptable, un conservante, un tinte, un aglutinante, un agente de suspensión, un agente dispersante, un colorante, un desintegrante, un excipiente, un diluyente, un lubricante, un plastificante, un aceite comestible o cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

[0035] Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, aunque sin carácter limitativo, etanol; agua, glicerol; gel de aloe vera; alantoína; glicerina; aceites con vitamina A y E; aceite mineral; propionato de PPG2 miristilo; aceites vegetales y solketal.

[0036] Los aglutinantes adecuados incluyen, aunque sin carácter limitativo, almidón; gelatina; azúcares naturales tales como glucosa, sacarosa y lactosa; edulcorantes de maíz; gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto, goma vegetal y alginato sódico; carboximetilcelulosa; polietilenglicol; ceras; y similares.

[0037] Los desintegrantes adecuados incluyen, aunque sin carácter limitativo, almidón tal como almidón de maíz, metil celulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

[0038] Los lubricantes adecuados incluyen, aunque sin carácter limitativo, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares.

[0039] Una agente de suspensión adecuado es, aunque sin carácter limitativo, bentonita.

[0040] Los agentes dispersantes y de suspensión adecuados incluyen, aunque sin carácter limitativo, gomas sintéticas y naturales, tales como goma vegetal, tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinil-pirrolidona y gelatina.

[0041] Los aceites comestibles adecuados incluyen, aunque sin carácter limitativo, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco y aceite de cacahuete.

[0042] Ejemplos de aditivos adicionales incluyen, aunque sin carácter limitativo, sorbitol; talco; ácido esteárico; y fosfato dicálcico.

Formas de dosificación unitaria

[0043] Las composiciones farmacéuticas se pueden formular como formas de dosificación unitaria, tales como sprays líquidos o aerosoles con dosificación, gotas, geles tópicos, cremas tópicas, lociones, pomadas, sistemas y dispositivos transmucosales, sistema de aplicación iontoforética (difusión eléctrica) y parches transdérmicos.

[0044] Las preparaciones tópicas contienen típicamente un agente de suspensión y opcionalmente, un agente antiespumante. Dichas preparaciones tópicas pueden ser preparaciones líquidas de tipo *drench*, soluciones alcohólicas, agentes limpiadores tópicos, cremas limpiadoras, geles para la piel, lociones para la piel, y champús en formulaciones de crema o gel (incluyendo, entre otras, soluciones y suspensiones acuosas).

Administración

[0045] Las formas de dosificación 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. Las formas de dosificación de la presente invención se pueden administrar solas en dosificaciones apropiadas definidas por ensayos rutinarios con el fin de obtener la actividad óptima mientras se minimiza cualquier toxicidad potencial.

[0046] 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 versados 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 con la forma de dosificación. Por ejemplo, la cantidad de un agente activo analgésico opioide en una forma de dosificación de este tipo debería ser aquella cantidad eficaz para proporcionar analgesia a un paciente durante el espacio de tiempo para el cual se va a usar la forma de dosificación.

5 **[0047]** 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 una forma de dosificación particular. Dichas cantidades pueden ser determinadas también por aquellos versados 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 y composiciones transdérmicos

15 **[0048]** 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 o composición transdérmicos 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, alcoholes 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 o composición 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.

25 **[0049]** En otra realización específica, el artículo transdérmico se separará mecánicamente. A un cirujano de animales pequeños 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

[0050] 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: extracción en disolvente que contiene etanol

[0051] 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: extracción en disolvente que contiene éter

[0052] 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: separación mecánica

[0053] A un cirujano de animales pequeños se le proporciona el esquema de la forma de dosificación transdérmica bajo ensayo. El cirujano, usando herramientas de quirófano, disecciona el parche para separar el material que contiene el agente activo del agente inactivador. Al cirujano se le proporcionan dos parches de prueba para practicar. El límite de tiempo para el experimento real es 1 hora. Se lleva a cabo un 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.

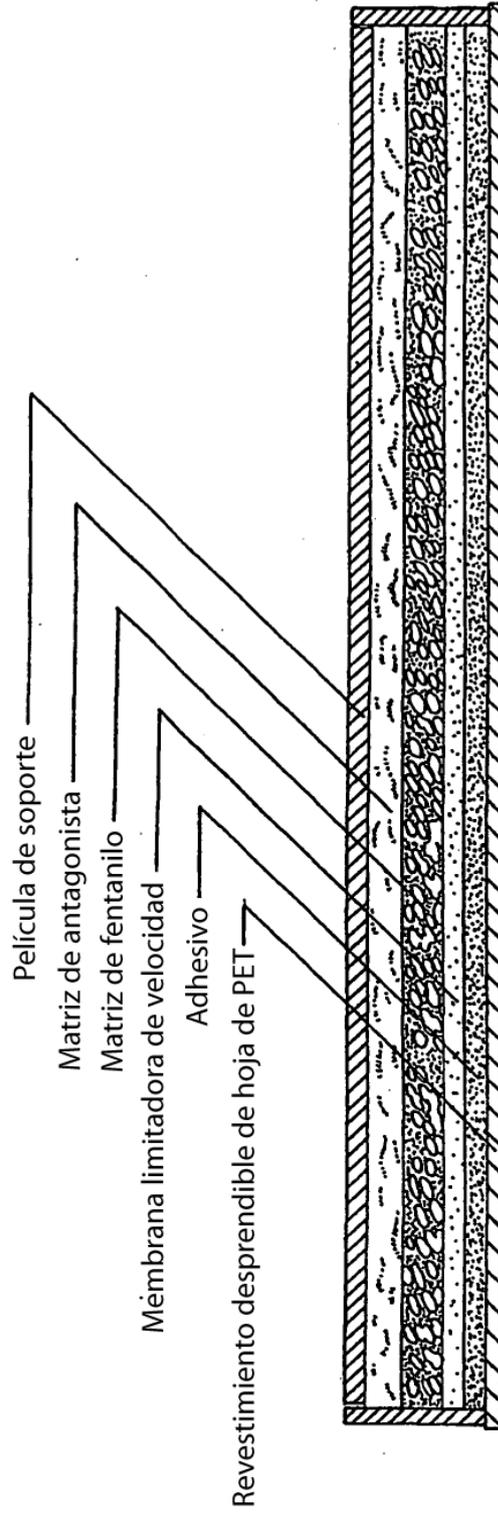
Ejemplo IV: extracción de agentes en disolvente acuoso para reproducir saliva

[0054] Se prepara un parche transdérmico, en donde el parche comprende un agente activo y 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.

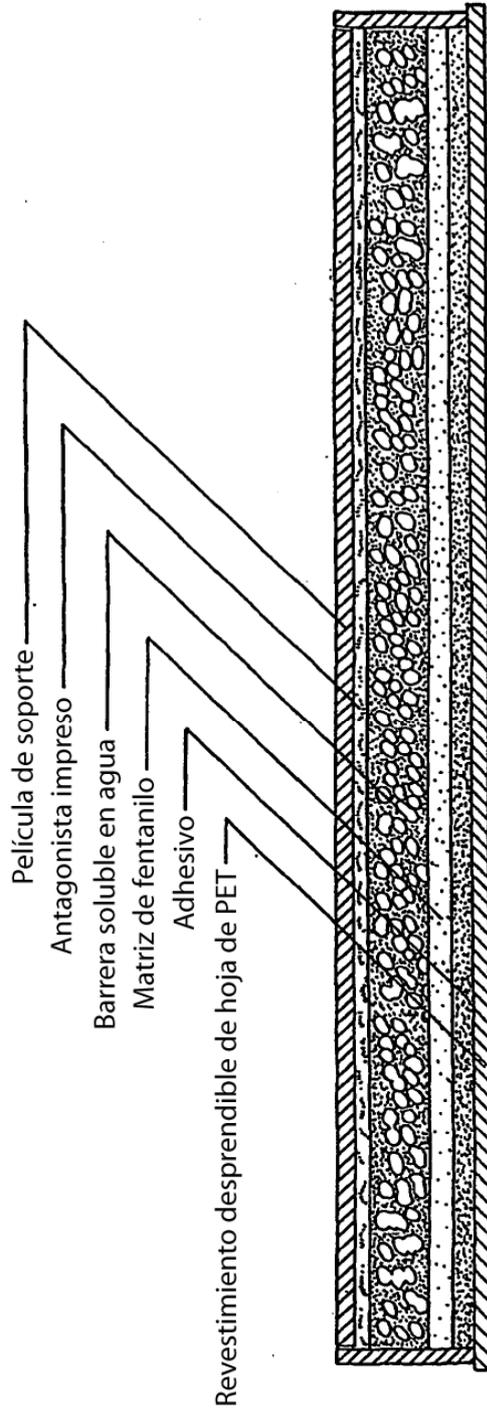
REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma de dosificación transdérmica para prevenir el uso indebido del medicamento de su interior, que comprende al menos un agente activo y al menos un agente inactivador, en donde el agente inactivador es un agente reticulante que se libera tras alteración de la forma de dosificación.
- 10 2. Forma de dosificación transdérmica para prevenir el uso indebido del medicamento de su interior, que comprende una matriz que comprende al menos un agente activo y perlas que comprenden al menos un agente inactivador, en donde las perlas están mezcladas en la matriz.
- 15 3. Forma de dosificación transdérmica de la reivindicación 2, en donde las perlas están compuestas por perlas microscópicas de polisacárido, perlas de almidón, perlas de poliactato, o liposomas.
- 20 4. Forma de dosificación transdérmica de la reivindicación 2, en donde las perlas se disuelven tras contacto con un disolvente acuoso o un disolvente no acuoso.
- 25 5. Forma de dosificación transdérmica para prevenir el uso indebido del medicamento de su interior, que comprende una matriz que comprende al menos un agente activo y un polímero complejado con al menos un agente inactivador; o medios inactivadores.
- 30 6. Forma de dosificación transdérmica de la reivindicación 2 ó 5, en donde la forma de dosificación transdérmica es un artículo de dosificación transdérmica o una composición de dosificación transdérmica.
7. Forma de dosificación transdérmica de la reivindicación 5, en donde el polímero está también complejado con al menos un antagonista, y en donde el agente inactivador y el antagonista se descomplejan del polímero en un disolvente iónico.
8. Forma de dosificación transdérmica para prevenir el uso indebido del medicamento de su interior, que comprende al menos un agente activo y medios para reticular dicho agente activo tras alteración de la forma de dosificación.
9. Forma de dosificación transdérmica de la reivindicación 1 ó 8, en donde dichos medios reticulantes son un agente reticulante que se libera tras alteración de la forma de dosificación.



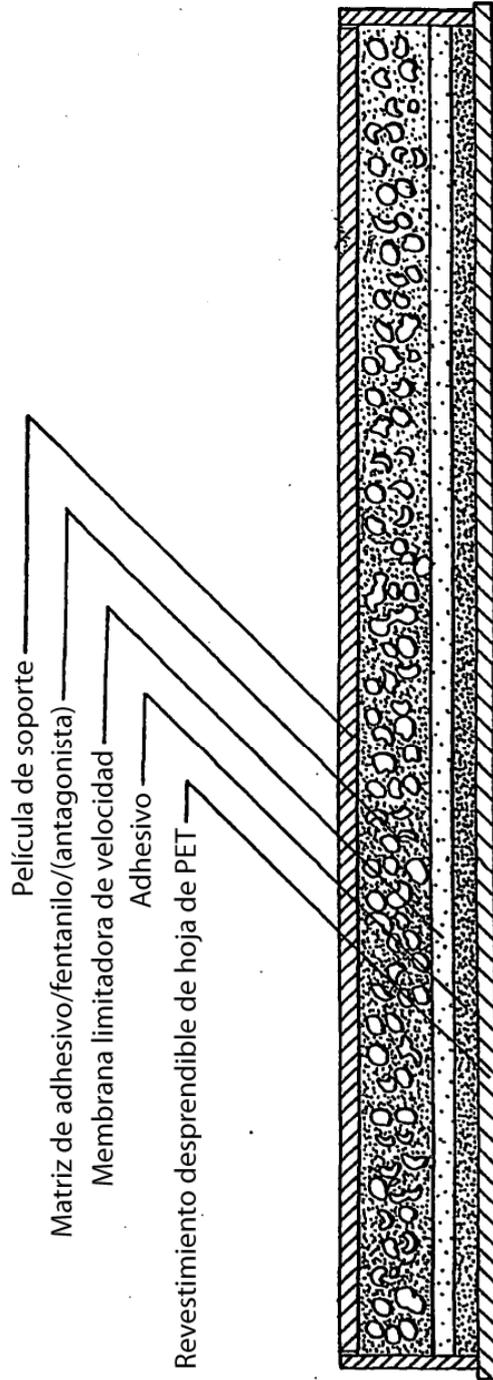
Antagonista y fentanilo en capas diferentes

Figura 1



Antagonista y barrera impresos en película de soporte

Figura 2



Antagonista como recubrimiento/complejado en matriz de fentanilo/adhesivo

Figura 3