

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 277**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.04.2011 PCT/US2011/031135**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2011 WO11123866**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2011 E 11715120 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2552425**

54 Título: **Formulaciones transdérmicas disuasorias del abuso de agonistas y agonistas-antagonistas opiáceos**

30 Prioridad:

02.04.2010 US 320526 P

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

29.11.2016

73 Titular/es:

**BUZZZ PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)
15 Main Street, Raheny
Dublin 5, IE**

72 Inventor/es:

**STINCHCOMB, AUDRA, LYNN;
LI, GUOHUA;
BANKS, STAN, LEE;
HOWARD, JEFFERY, LYNN y
GOLINSKI, MIROSLAW, JERZY**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

Observaciones :

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

ES 2 592 277 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

Formulaciones transdérmicas disuasorias del abuso de agonistas y agonistas-antagonistas opiáceos

Referencias cruzadas con solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos serial No. 61/320.526, presentada el 2 de abril de 2010.

Campo de la invención

Se describen aquí agonistas opioides particulares, agonistas-antagonistas opioides o profármacos de buprenorfina agonistas-antagonistas opioides en una formulación resistente al abuso y una forma de dosificación para administración transdérmica del agonista opioide, del agonista-antagonista o profármacos opioides.

10 Antecedentes de la invención

El dolor es el síntoma más frecuentemente reportado y es un problema clínico común que enfrenta un médico. Millones de personas en los Estados Unidos sufren de dolor severo que, según numerosos informes recientes, es crónicamente tratado en forma incompleta o manejado de manera inapropiada.

15 Los opiáceos han sido reconocidos como uno de los tratamientos más eficaces para el dolor. Sin embargo, también tienen un alto potencial de abuso. De hecho, el abuso de opioides y de narcóticos son los principales problemas en todo el mundo conectados con un tremendo conflicto social y personal. A partir de 1992, el coste económico estimado de los Estados Unidos por el abuso de drogas y alcohol fue de \$ 246 milésimas millones. Una reciente Encuesta Nacional de Hogares sobre el Abuso de Drogas realizada por la Administración para el Abuso de Sustancias y Servicios de Salud Mental informó en julio de 2007 que casi uno de cada doce trabajadores de tiempo completo en los Estados Unidos
20 tienen problemas suficientemente serios con drogas/alcohol para requerir tratamiento médico. Proporcionar asistencia para la recuperación de drogadictos y alcohólicos con intervenciones farmacológicas ha demostrado su utilidad.

Ciertos opioides, tales como la buprenorfina (BUP), butorfanol, dezocina, meptazinol, nalbufina y pentazocina, tienen tanto cualidades agonistas como antagonistas. Por ejemplo, el principal efecto agonista-antagonista de la buprenorfina es a través de su unión a los receptores de opioide mu y opioide kappa, que actúan clínicamente como un agonista a dosis más bajas y como un antagonista a dosis más altas. La actividad dual agonista-antagonista de estos opioides los hacen eficaces no sólo en el tratamiento del dolor, sino también para reducir la gravedad de los síntomas de abstinencia experimentados cuando un ex adicto a las drogas comienza a eliminar opiáceos y/o alcohol. La buprenorfina está disponible actualmente como una forma de dosificación sublingual, tanto sola (Subutex®) como en combinación con naloxona (Suboxone®) para el tratamiento del dolor y la dependencia de opiáceos. La administración sublingual de estas formulaciones trae como resultado inconvenientes clínicamente relevantes. Por ejemplo, la necesidad de tomar múltiples dosis diarias, o incluso una dosis al día, disminuye el cumplimiento por parte del paciente. Además, la dosificación diaria y diaria múltiple necesaria con formas de dosificación sublinguales pueden provocar picos y valles más frecuentes y más extremos de la concentración en plasma sanguíneo de los medicamentos activos. Estos picos y valles aumentan el potencial para que un paciente experimente tanto los efectos adversos asociados con concentraciones superiores a la terapéutica y el alivio ineficaz asociado con concentraciones terapéuticas inferiores. Además, muchos comprimidos sublinguales tienen un sabor amargo, lo que reduce el cumplimiento del paciente.

Además, los pacientes sometidos a apartamiento del abuso de narcóticos o alcohol y los que sufren de dolor crónico, no tratado o intratable a menudo también sufren de falta de apetito, náuseas y/o emesis frecuente. Ya que las terapias oral y sublingual para estos pacientes son a menudo o bien mal toleradas, o fallan en proporcionar una dosis terapéutica eficaz.

45 Para estos pacientes, la administración transdérmica puede proporcionar una ruta favorable de administración. La dosificación transdérmica proporciona al paciente un perfil de liberación sistémica deseable que puede minimizar o eliminar cualquier "elevación" (mareos y somnolencia) asociada con una absorción más rápida y puede reducir los efectos secundarios asociados con la administración oral de un fármaco, tales como dolor abdominal, náuseas y vómitos. Adicionalmente, la administración transdérmica evita el metabolismo de primer paso que puede permitir concentraciones terapéuticas más altas que deben alcanzarse, y también ofrece libertad al paciente de las inyecciones y los implantes quirúrgicos. La administración transdérmica también puede mejorar el cumplimiento del paciente mediante la reducción de la frecuencia de la dosis. Un parche transdérmico puede ofrecer una liberación sostenida de un fármaco durante un período prolongado (por ejemplo, una semana).

50 Debido al potencial inherente de abuso, es importante que cualquier composición farmacéutica que contiene un agonista o agonista-antagonista opioide o profármacos o bien sea elaborada resistente al abuso o impida el abuso tanto como sea posible. Esto es particularmente cierto con los productos opioides de liberación prolongada, incluyendo las

aplicaciones transdérmicas. Los usuarios ilícitos a menudo intentarán eludir las propiedades de liberación prolongada de estas formas de dosificación mediante inyección, masticación o bien el mal uso o abuso del producto con el fin de lograr una liberación inmediata del agonista opioide, agonista-antagonista opioide o profármacos de los anteriores.

5 La Administración de Alimentos y Medicamentos ("FDA") ha subrayado recientemente la importancia de reducir el riesgo del abuso de los opiáceos. En un comunicado de prensa del 9 de febrero de 2009, la FDA anunció públicamente un programa en el que se reuniría con los fabricantes de los opiáceos de liberación transdérmica y prolongada, relacionado con el uso indebido y abuso de opiáceos. Bajo los términos del programa anunciado, se solicitará a los fabricantes que desarrollen una evaluación de riesgos y estrategias de mitigación para garantizar el uso adecuado de los opiáceos.

10 Por lo tanto, sería deseable administrar por vía transdérmica un agonista o agonista-antagonista opioide, tal como la buprenorfina, donde la forma de formulación o dosificación utilizada para administrar el agonista o agonista-antagonista opioide sea resistente al posible abuso u otro desvío ilícito.

Resumen

15 Se describen aquí un agonista, agonista-antagonista opioide o profármacos de buprenorfina agonistas-antagonistas, en una forma de composición resistente al abuso, forma de formulación y de dosificación (por ejemplo, un parche) para la administración transdérmica del opioide.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona un parche resistente al abuso para administración por vía transdérmica de un opioide a un sujeto, que comprende:

(a) una capa de soporte;

20 (b) una primera capa subyacente a la capa de soporte, comprendiendo la primera capa: un antagonista opioide; en donde la capa de soporte es sustancialmente impermeable al antagonista opioide de la primera capa;

(c) una segunda capa subyacente a la primera capa, comprendiendo la segunda capa:

(i) un opioide seleccionado del grupo que consiste en: un agonista opioide, un agonista-antagonista opioide y un agonista opioide > profármaco antagonista que es un profármaco de buprenorfina;

(ii) un adhesivo sensible a la presión;

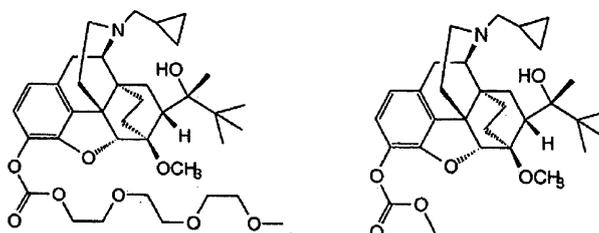
25 y

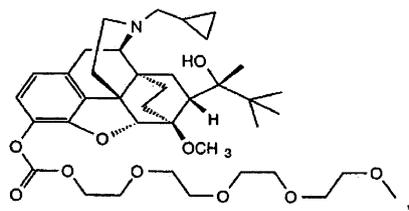
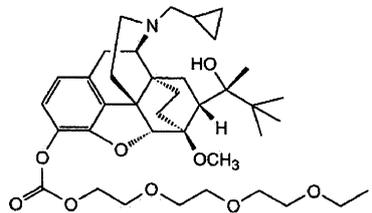
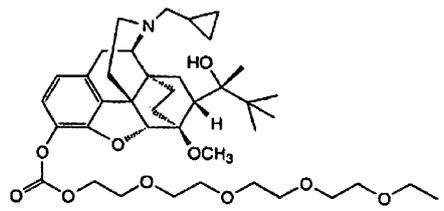
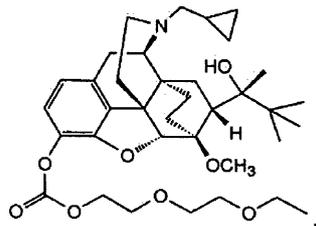
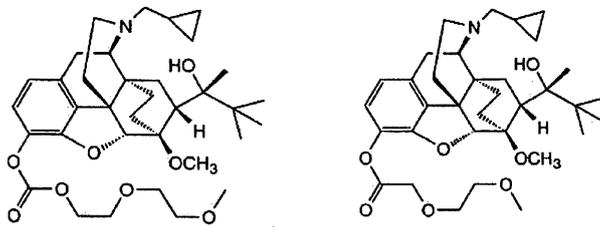
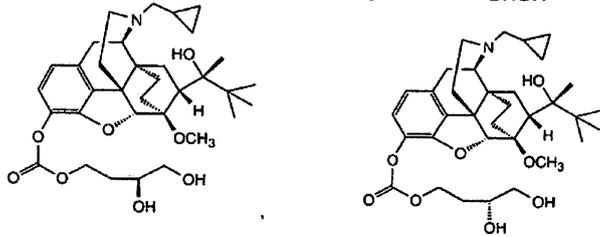
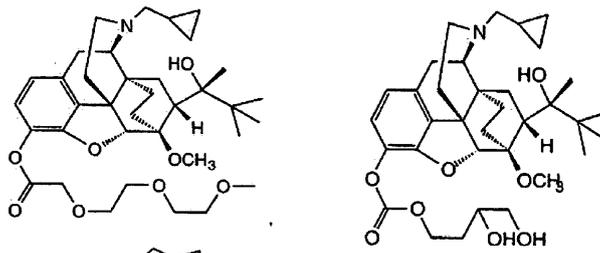
(d) una capa de barrera situada entre la primera y segunda capa, comprendiendo la capa de barrera: un material polimérico insoluble en agua y un polímero soluble en agua;

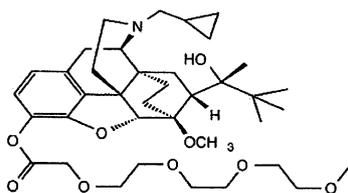
30 en donde la proporción de liberación está entre 1:60 y 60:1 después de que el parche ha sido colocado en etanol, agua o un regulador de fosfato con un pH de 6,5 durante más de 30 segundos; en donde el agonista opioide se selecciona del grupo que consiste en: alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bectramida, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetil, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levometadilo, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaverina, fenadoxona, fenomorfolano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, pirtramida, proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tilidina y tramadol introducen un espacio o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o en donde el agonista-antagonista opioide se selecciona del grupo que consiste en:

35 buprenorfina, butorfanol, dezocina, meptazinol, nalbufina, nalorfina y pentazocina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o en donde el profármaco agonista-antagonista opioide es un profármaco de buprenorfina

40 seleccionado del grupo que consiste en:







o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y en donde el antagonista opioide se selecciona del grupo que consiste en: naltrexona y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 La invención también proporciona un opiáceo para su uso en el tratamiento de la dependencia de opiáceos, dependencia del alcohol, adicción a múltiples drogas, dolor, adicción a la cocaína, trastornos de la alimentación y depresión resistente al tratamiento, en donde dicho opioide es para ser administrado por vía transdérmica a un sujeto por medio del parche de la invención resistente al abuso, en donde dicho opioide es un agonista opioide, un agonista-antagonista opioide o un profármaco de buprenorfina enumerado anteriormente en relación con el parche de la invención.
- 10 También se proporciona un método de fabricación de un parche transdérmico resistente al abuso para la administración de un opioide a un sujeto que comprende las etapas de:
- (a) aplicar una primera capa a un sustrato que comprende una capa de soporte, comprendiendo la capa:
- un antagonista opioide;
- 15 (b) aplicar una capa de barrera a la primera capa, comprendiendo la capa de barrera: un material polimérico insoluble en agua y un polímero soluble en agua; y
- (c) aplicar una segunda capa a la capa de barrera, comprendiendo la segunda capa:
- (i) un opioide seleccionado del grupo que consiste en: un agonista opioide, un agonista-antagonista opioide y un profármaco de un agonista-antagonista opioide que es un profármaco de buprenorfina; y
- (ii) un adhesivo sensible a la presión;
- 20 en donde la proporción de liberación está entre 1:60 y 60:1 después de que el parche ha sido colocado en etanol, agua o un regulador de fosfato con un pH de 6,5 durante más de 30 segundos; en donde el agonista opioide, agonista-antagonista opioide, profármaco de buprenorfina y el antagonista opioide son como se enumeraron anteriormente en relación con el parche de la invención.
- 25 Otras realizaciones, objetivos, características y ventajas serán expuestos en la descripción detallada de las formas de realización que se presentan más adelante, y en parte serán evidentes a partir de la descripción, o pueden aprenderse por la práctica, de la invención reivindicada. Estos objetivos y ventajas se pueden entender y alcanzar por los procedimientos y composiciones particularmente indicados en la descripción descrita y reivindicaciones de la misma. El resumen anterior ha sido hecho en el entendido de que se debe considerar como un resumen, y se proporciona una sinopsis general de algunas de las realizaciones divulgadas en este documento, únicamente para el beneficio y
- 30 conveniencia del lector, y no se pretende limitar de ninguna manera el alcance, o alcance de equivalentes, a los que las reivindicaciones adjuntas tienen derecho legalmente.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista en sección transversal de un dispositivo de administración transdérmica de múltiples capas.

La Figura 2 es una vista en sección transversal de un dispositivo de administración transdérmica de múltiples capas.

35 La Figura 3 es una vista en sección transversal de un dispositivo de administración transdérmica de múltiples capas.

La Figura 4 es una vista en sección transversal de un dispositivo de administración transdérmica de múltiples capas.

La Figura 5 representa el perfil de liberación de NTX y de buprenorfina total a partir del profármaco de buprenorfina: parche de naltrexona (película de EC/HPC con 13% de NTX, 5% del PD de BUP) en etanol.

La Figura 6 representa el perfil de liberación de NTX y de buprenorfina total a partir del parche de profármaco de

buprenorfina : naltrexona (película de EC/HPC con 13% de NTX, 5% del PD de BUP) en agua.

La Figura 7 representa el perfil de liberación de NLX y buprenorfina total a partir del parche de profármaco de buprenorfina : naloxona (película de EC/HPC con 10% de NLX, 7% del PD de BUP) en etanol.

5 La Figura 8 representa el perfil de liberación de NLX y buprenorfina total a partir del parche de profármaco de buprenorfina : naloxona (película de EC/HPC con 10% de NLX, 7% del PD de BUP) en agua.

La Figura 9 representa la cinética de liberación en etanol a partir de una película de etilcelulosa con 5% de NTX usando una membrana de acetato de vinil etileno (EVA) membrana (Cotran^{MR} 9728 de 3M^{MR}) o una membrana de hidroxipropilcelulosa preparada para separar el sistema bicapa.

Descripción

10 Aunque la presente invención puede ser incorporada en diversas formas, la siguiente descripción de varias realizaciones se hace en el entendido de que la presente divulgación se debe considerar como una ejemplificación de la materia reivindicada, y no se pretende limitar las reivindicaciones adjuntas a las realizaciones específicas ilustradas. Los encabezados utilizados en toda esta descripción se proporcionan sólo por conveniencia y no se deben interpretar como limitantes de las reivindicaciones en modo alguno. Las realizaciones ilustradas bajo cualquier encabezado se pueden
15 combinar con las realizaciones ilustradas bajo cualquier otro encabezado.

Tal como se utiliza aquí, los términos "resistente al abuso" y "disuasión del abuso" son sinónimos y se refieren a cualquier forma de composición, formulación o dosificación farmacéutica que cuando se usan mal, evitan que el abusador consiga los efectos no terapéuticos buscados por el mal uso de la composición, formulación o forma de dosificación, tales como la euforia inducida por opioides.

20 Como se usa en el presente documento, un "opioide" se refiere a compuestos que afectan a los receptores de opiáceos, tales como los receptores mu, kappa, delta, épsilon, iota, lambda y zeta e incluye compuestos y sustancias que activan los receptores de opiáceos ("agonistas opioides"), inactivan o bloquean los receptores de opiáceos ("antagonista opioide") y activan parcialmente y desactivan parcialmente o bloquean los receptores de opiáceos ("agonistas-antagonistas opioides"). El término opioide también incluye opiáceos naturales, opiáceos semisintéticos, opioides
25 totalmente sintéticos y péptidos opioides endógenos, así como profármacos de dichos compuestos. El término opioide también incluye cualquiera de las sales farmacológicamente aceptables de un opioide.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" o "sales", incluyen las sales de los opioides adecuados para administración a un mamífero, e incluyen los preparados a partir de los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, esteárico, tosílico, pamoico, napsílico, bromhídrico, valérico, oleico, láurico, salicílico, p-
30 hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexil-amino-sulfónico, beta-hidroxibutírico, galactárico y galacturónico. La siguiente lista de sales farmacéuticamente aceptables no pretende ser exhaustiva sino meramente ilustrativa ya que una persona ordinariamente capacitada en la técnica apreciará que se pueden preparar otras sales
35 farmacéuticamente aceptables de los opioides.

En una realización, se pueden preparar sales de adición de ácido a partir de las formas de base libre a través de una reacción de la base libre con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados para preparar sales de adición de ácidos incluyen tanto ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-
40 toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares, así como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. La siguiente lista de ácidos orgánicos e inorgánicos no pretende ser exhaustiva sino meramente ilustrativa ya que una persona ordinariamente capacitada en la técnica apreciará que se pueden usar otros ácidos para crear sales farmacéuticamente aceptables de los opioides. En
45 otras formas de realización, una sal de adición de ácido se reconvierte en la base libre por tratamiento con una base adecuada. En aún otras formas de realización, las sales básicas son sales de metales alcalinos, por ejemplo, una sal de sodio.

Como se usa en el presente documento, "profármaco" se refiere a un derivado químico farmacológicamente inactivo (o significativamente menos activo) que se puede convertir, enzimática o no enzimáticamente, *in vivo* o *in vitro*, en una molécula farmacológicamente activa, que es capaz de ejercer uno o más efectos fisiológicos.
50

Como se usa en este documento, "sustancialmente libre de un antagonista opioide o profármaco de un antagonista opioide" significa que no se añade separadamente un antagonista opioide o profármaco de un antagonista opioide a la composición, o al elemento respectivo de la composición, cuando se prepara la composición y que cualquier antagonista

5 opioide o profármaco del antagonista opioide que puede estar presente, está presente en una cantidad que está por debajo del nivel terapéutico. "Sustancialmente libre de un antagonista opioide o profármaco de un antagonista opioide" no significan que no esté presente el antagonista opioide o profármaco de un antagonista opioide en la composición o el respectivo elemento de la composición. Por ejemplo, en una realización divulgada en este documento, una segunda capa de una formulación de un parche está sustancialmente libre de un antagonista opioide o profármaco de un antagonista opioide ya que estos no se añaden intencionalmente a la segunda capa. Sin embargo, la segunda capa puede contener, a través de difusión o de otro mecanismo de transporte, una cantidad de un antagonista opioide o profármaco de un antagonista opioide debido a su proximidad con una primera capa que puede contener un antagonista opioide o un profármaco de un antagonista opioide.

10 Como se usa en el presente documento, una composición está "sustancialmente libre de agua" cuando no se ha añadido agua por separado a la composición, pero puede estar presente en la composición final como resultado de la incorporación de otros componentes de la formulación que contienen agua y la absorción externa del agua del medio ambiente. Una composición está "sustancialmente libre de agua" si el agua está presente en una cantidad de menos del 5% p/p, menos de 2% p/p, menos de 1% p/p, menos de 0,5% p/p o menos de 0,1% p/p de la composición.

15 Como se usa aquí, "por debajo del nivel terapéutico" significa una cantidad que es insuficiente para provocar una respuesta farmacológica observable cuando se administra a un sujeto.

20 Debido a la posibilidad de abuso por parte de individuos adictos a los opiáceos, es deseable incorporar tales compuestos en formulaciones y formas de dosificación resistentes al abuso o disuasivas del abuso de modo que la posibilidad de abuso a través de administración intravenosa, inhalación, absorción bucal, ingestión oral u otros métodos de uso indebido de la forma de dosificación (por ejemplo, un parche transdérmico) se reduce o elimina sustancialmente. Por ejemplo, con la administración transdérmica, es deseable utilizar formas pobremente absorbidas de antagonistas opiáceos para minimizar el efecto del antagonista opioide durante el uso transdérmico, pero preservar las propiedades antagonistas en el caso de que se intente abuso de la forma de dosificación.

25 En una realización mostrada en la Figura 1, el parche transdérmico comprende una capa 10 no reactiva de soporte, una capa 20 de antagonista opioide, una capa 30 de barrera, una capa 40 de agonista / agonista-antagonista opioide (o profármaco de buprenorfina agonista-antagonista) y una cobertura 50 de película desprendible. La capa 10 no reactiva de soporte puede ser un soporte oclusivo, tal como una película de Cotran 9715 de 3M^{MR}. Subyacente a la capa 10 no reactiva de soporte está la capa 20 de antagonista opioide. A continuación, la capa 30 de barrera separa la capa 20 de antagonista opioide de la capa 40 de agonista / agonista-antagonista opioide (o profármaco de buprenorfina agonista-antagonista). En una realización, la capa 30 de barrera es una película polimérica o mezcla de polímeros que es sustancialmente impermeable a los antagonistas opioides, agonistas opioides y agonistas-antagonistas opioides cuya función es separar el contenido de la capa 20 de la capa 40. La capa 40 de agonista / agonista-antagonista opioide (o profármaco de buprenorfina agonista-antagonista) contiene un agonista opioide, un agonista-antagonista opioide, o un profármaco de buprenorfina agonista-antagonista opioide. Una capa 40 subyacente es una cobertura 50 de película desprendible. Ilustrativamente, se puede usar una cubierta desprendible Scotch Pack 1022 de 3,0 milésimas de 3M^{MR} como una cubierta de la película. Antes de la administración a un sujeto, se retira la cubierta 50 de la película y se colca la capa 40 en contacto directo con la piel del sujeto. En realizaciones alternativas, la capa 20 comprende uno o más antagonistas opioides mientras que la capa 40 comprende uno o más agonistas opioides o un agonista-antagonista opioide o una combinación de agonistas y agonista-antagonista opioide. En una realización adicional, la capa 20 comprende uno o más antagonistas opioides mientras que la capa 40 comprende uno o más agonistas opioides o agonistas-antagonistas opioides o una combinación de agonista y agonista-antagonista opioide.

45 La Figura 2 es otra realización de un parche transdérmico. El parche transdérmico de la Figura 2 es similar al de la Figura 1, aparte de la adición de dos capas 25 y 45 adhesivas. La capa 25 adhesiva está en contacto con y entre la capa 20 de antagonista opioide y la capa 30 de barrera; la capa 45 adhesiva está en contacto con y situada entre la capa 40 y la cobertura 50 de película desprendible. Ilustrado en la Figura 2, el parche transdérmico comprende además una capa 10 no reactiva de soporte, una capa 20 de antagonista opioide, una capa 25 adhesiva, una capa 30 de barrera, una capa 40 de agonista / agonista-antagonista opioide, una capa 25 adhesiva y una cobertura 50 de película desprendible.

50 Una realización adicional que se muestra en la Figura 3 es similar al parche transdérmico de la Figura 2, pero contiene sólo una capa 45 adhesiva adicional. Asimismo, la Figura 4 ilustra otra realización que es similar al parche transdérmico de la Figura 2, pero contiene sólo una capa 25 adhesiva adicional.

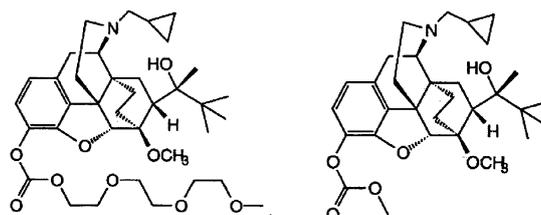
55 Tras un examen visual de los parches transdérmicos de las Figuras 1-4, un abusador potencial de opioides sería incapaz de observar una distinción física entre la capa 20 de antagonista opioide, la capa 30 de barrera y la capa 40 de agonista / agonista-antagonista opioide después de se colocan juntas. Por lo tanto, un abusador potencial no sería capaz de diferenciar la capa 40 que contiene sólo el agonista opioide o el agonista-antagonista opioide de la capa 20 que contiene el antagonista opioide.

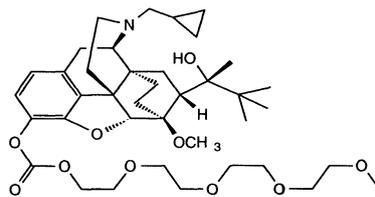
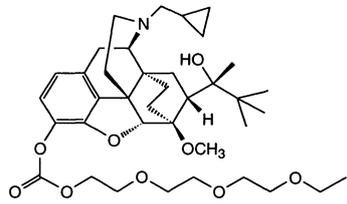
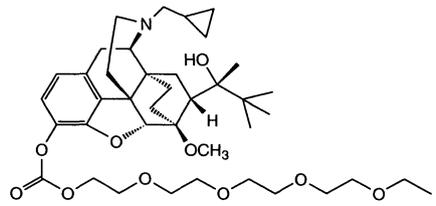
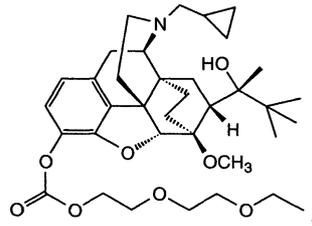
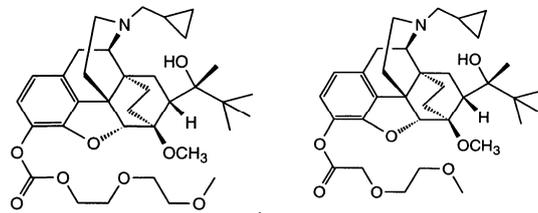
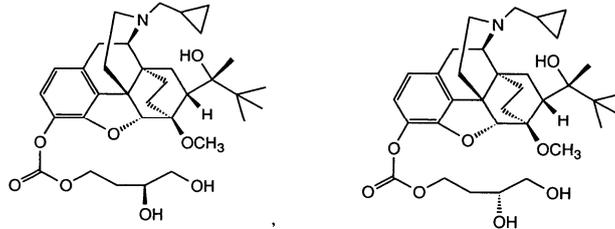
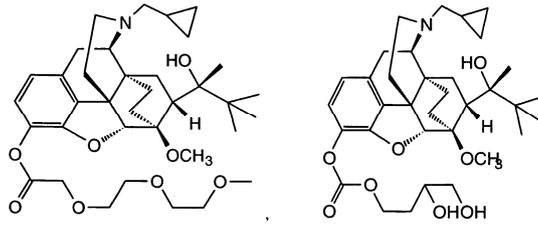
En una realización, la capa 40 de agonista / agonista-antagonista opioide tiene un espesor de entre aproximadamente

0,1 milésimas y aproximadamente 100 milésimas; entre aproximadamente 1 milésima de pulgada y aproximadamente 50 milésimas; entre aproximadamente 2 milésimas y aproximadamente 20 milésimas; y entre aproximadamente 5 milésimas y aproximadamente 20 milésimas. De forma ilustrativa, la capa 40 del agonista / agonista-antagonista opioide puede tener un espesor de aproximadamente 0,1 milésimas, aproximadamente 0,2 milésimas, aproximadamente 0,3 milésimas, aproximadamente 0,4 milésimas, aproximadamente 0,5 milésimas, aproximadamente 0,6 milésimas, aproximadamente 0,7 milésimas, aproximadamente 0,8 milésimas, aproximadamente 0,9 milésimas, 1 milésima de pulgada, aproximadamente 2 milésimas, aproximadamente 3 milésimas, aproximadamente 4 milésimas, aproximadamente 5 milésimas, aproximadamente 6 milésimas, aproximadamente 7 milésimas, aproximadamente 8 milésimas, aproximadamente 9 milésimas, aproximadamente 10 milésimas, aproximadamente 11 milésimas, aproximadamente 12 milésimas, aproximadamente 13 milésimas, aproximadamente 14 milésimas, aproximadamente 15 milésimas, aproximadamente 16 milésimas, aproximadamente 17 milésimas, aproximadamente 18 milésimas, aproximadamente 19 milésimas, aproximadamente 20 milésimas, aproximadamente 21 milésimas, aproximadamente 22 milésimas, aproximadamente 23 milésimas, aproximadamente 24 milésimas, aproximadamente 25 milésimas, aproximadamente 26 milésimas, aproximadamente 27 milésimas, aproximadamente 28 milésimas, aproximadamente 29 milésimas, aproximadamente 30 milésimas, aproximadamente 31 milésimas, aproximadamente 32 milésimas, aproximadamente 33 milésimas, aproximadamente 34 milésimas, aproximadamente 35 milésimas, aproximadamente 36 milésimas, aproximadamente 37 milésimas, alrededor 38 milésimas, aproximadamente 39 milésimas, aproximadamente 40 milésimas, aproximadamente 41 milésimas, aproximadamente 42 milésimas, aproximadamente 43 milésimas, aproximadamente 44 milésimas, aproximadamente 45 milésimas, aproximadamente 46 milésimas, aproximadamente 47 milésimas, aproximadamente 48 milésimas, aproximadamente 49 milésimas, aproximadamente 50 milésimas, aproximadamente 51 milésimas, aproximadamente 52 milésimas, aproximadamente 53 milésimas, aproximadamente 54 milésimas, aproximadamente 55 milésimas, aproximadamente 56 milésimas, aproximadamente 57 milésimas, aproximadamente 58 milésimas, aproximadamente 59 milésimas, aproximadamente 60 milésimas, aproximadamente 61 milésimas, aproximadamente 62 milésimas, aproximadamente 63 milésimas, aproximadamente 64 milésimas, aproximadamente 65 milésimas, aproximadamente 66 milésimas, aproximadamente 67 milésimas, aproximadamente 68 milésimas, aproximadamente 69 milésimas, aproximadamente 70 milésimas, aproximadamente 71 milésimas, aproximadamente 72 milésimas, aproximadamente 73 milésimas, aproximadamente 74 milésimas, aproximadamente 75 milésimas, aproximadamente 76 milésimas, aproximadamente 77 milésimas, aproximadamente 78 milésimas, aproximadamente 79 milésimas, aproximadamente 80 milésimas, aproximadamente 81 milésimas, aproximadamente 82 milésimas, aproximadamente 83 milésimas, aproximadamente 84 milésimas, aproximadamente 85 milésimas, aproximadamente 86 milésimas, aproximadamente 87 milésimas, aproximadamente 88 milésimas, aproximadamente 89 milésimas, aproximadamente 90 milésimas, aproximadamente 91 milésimas, aproximadamente 92 milésimas, aproximadamente 93 milésimas, aproximadamente 94 milésimas, aproximadamente 95 milésimas, aproximadamente 96 milésimas, aproximadamente 97 milésimas, aproximadamente 98 milésimas, aproximadamente 99 milésimas o aproximadamente 100 milésimas.

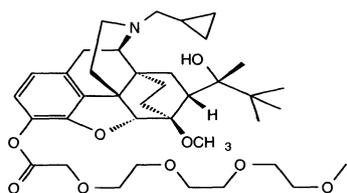
De acuerdo con la invención, el agonista opioide para uso en la capa 40 se selecciona del grupo que consiste en alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levometadilo, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaverina, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol y sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores.

De acuerdo con la invención, un agonista-antagonista opioide para el uso en la capa 40 se selecciona del grupo que consiste de buprenorfina, butorfanol, dezocina, meptazinol, nalbufina, nalorfina, pentazocina y sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores. En una realización adicional, el agonista o agonista-antagonista opioide es buprenorfina. En otra realización, la composición comprende profármacos farmacéuticamente aceptables de buprenorfina, seleccionados del grupo que consiste en:





y



Como se describe en el presente documento, los profármacos de buprenorfina se pueden utilizar con o en lugar de la buprenorfina.

5 En otra realización, se puede aumentar el espesor de la capa 20 de antagonista opioide para lograr un tiempo más largo de uso. En una realización adicional, la capa 20 de antagonista opioide tiene un espesor de entre aproximadamente 0,1 milésimas y aproximadamente 100 milésimas; entre aproximadamente 10 milésimas y aproximadamente 75 milésimas; y entre aproximadamente 15 milésimas y aproximadamente 60 milésimas. De forma ilustrativa, la capa 20 de antagonista opioide puede tener un espesor de aproximadamente 0,1 milésimas, aproximadamente 0,2 milésimas, aproximadamente 0,3 milésimas, aproximadamente 0,4 milésimas, aproximadamente 0,5 milésimas, aproximadamente 0,6 milésimas, aproximadamente 0,7 milésimas, aproximadamente 0,8 milésimas, aproximadamente 0,9 milésimas, 1 milésima de pulgada, aproximadamente 2 milésimas, aproximadamente 3 milésimas, aproximadamente 4 milésimas, aproximadamente 5 milésimas, aproximadamente 6 milésimas, aproximadamente 7 milésimas, aproximadamente 8 milésimas, aproximadamente 9 milésimas, aproximadamente 10 milésimas, aproximadamente 11 milésimas, aproximadamente 12 milésimas, aproximadamente 13 milésimas, aproximadamente 14 milésimas, aproximadamente 15 milésimas, aproximadamente 16 milésimas, aproximadamente 17 milésimas, aproximadamente 18 milésimas, aproximadamente 19 milésimas, aproximadamente 20 milésimas, aproximadamente 21 milésimas, aproximadamente 22 milésimas, aproximadamente 23 milésimas, aproximadamente 24 milésimas, aproximadamente 25 milésimas, aproximadamente 26 milésimas, aproximadamente 27 milésimas, aproximadamente 28 milésimas, aproximadamente 29 milésimas, aproximadamente 30 milésimas, aproximadamente 31 milésimas, aproximadamente 32 milésimas, aproximadamente 33 milésimas, aproximadamente 34 milésimas, aproximadamente 35 milésimas, aproximadamente 36 milésimas, aproximadamente 37 milésimas, aproximadamente 38 milésimas, aproximadamente 39 milésimas, aproximadamente 40 milésimas, aproximadamente 41 milésimas, aproximadamente 42 milésimas, aproximadamente 43 milésimas, aproximadamente 44 milésimas, aproximadamente 45 milésimas, aproximadamente 46 milésimas, aproximadamente 47 milésimas, aproximadamente 48 milésimas, aproximadamente 49 milésimas, aproximadamente 50 milésimas, aproximadamente 51 milésimas, aproximadamente 52 milésimas, aproximadamente 53 milésimas, aproximadamente 54 milésimas, aproximadamente 55 milésimas, aproximadamente 56 milésimas, aproximadamente 57 milésimas, aproximadamente 58 milésimas, aproximadamente 59 milésimas, aproximadamente 60 milésimas, aproximadamente 61 milésimas, aproximadamente 62 milésimas, aproximadamente 63 milésimas, aproximadamente 64 milésimas, aproximadamente 65 milésimas, aproximadamente 66 milésimas, aproximadamente 67 milésimas, aproximadamente 68 milésimas, aproximadamente 69 milésimas, aproximadamente 70 milésimas, aproximadamente 71 milésimas, aproximadamente 72 milésimas, aproximadamente 73 milésimas, aproximadamente 74 milésimas, aproximadamente 75 milésimas, aproximadamente 76 milésimas, aproximadamente 77 milésimas, aproximadamente 78 milésimas, aproximadamente 79 milésimas, aproximadamente 80 milésimas, aproximadamente 81 milésimas, aproximadamente 82 milésimas, aproximadamente 83 milésimas, aproximadamente 84 milésimas, aproximadamente 85 milésimas, aproximadamente 86 milésimas, aproximadamente 87 milésimas, aproximadamente 88 milésimas, aproximadamente 89 milésimas, aproximadamente 90 milésimas, aproximadamente 91 milésimas, aproximadamente 92 milésimas, aproximadamente 93 milésimas, aproximadamente 94 milésimas, aproximadamente 95 milésimas, aproximadamente 96 milésimas, aproximadamente 97 milésimas, aproximadamente 98 milésimas, aproximadamente 99 milésimas o aproximadamente 100 milésimas.

40 De acuerdo con la invención, la capa 20 de antagonista opioide comprende un antagonista opioide seleccionado del grupo que consiste en: naltrexona ("NTX"), y la naloxona ("NLX") o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Como se describe en la presente memoria, los profármacos de naltrexona y/o de naloxona se pueden utilizar con naltrexona y/o naloxona, respectivamente.

45 En una realización adicional, la capa 20 de antagonista opioide puede comprender además un material polimérico insoluble en agua y/o un polímero soluble en agua utilizados en la preparación de la capa 30 de barrera y se describen en forma más detallada a continuación. El material polimérico insoluble en agua y/o un polímero soluble en agua añadidos a la capa 20 pueden ser materiales adecuados para uso en la capa 30 de barrera, a pesar de que los materiales no estén realmente presentes en una forma de realización particular de la capa 30 de barrera. En una forma de realización, el porcentaje en peso total combinado del material polimérico insoluble en agua y un polímero soluble en agua a ser incluido en la capa 20 es de entre aproximadamente 1 a 99%, aproximadamente 5-95% aproximadamente 5-40%, aproximadamente 5-20%, aproximadamente 10-90%, aproximadamente 10-30%, aproximadamente 15-85%, aproximadamente 15-25%, aproximadamente 20-80%, aproximadamente 25-45%, aproximadamente 30-70%, 35-80%, 40-90%, 50-80% o aproximadamente 60-95% de la capa 20. En una realización adicional, el porcentaje en peso total combinado del material polimérico insoluble en agua y un polímero soluble en agua a ser incluido en la capa 20 es de

entre aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95% o aproximadamente el 99% de la capa 20.

La capa 30 de barrera mostrada en las Figuras 1-4 está situada generalmente entre la capa 20 y la capa 40, aunque la capa 30 de barrera puede no estar en contacto ya sea con la capa 20 o la capa 40, la capa 30 de barrera puede estar en contacto con solamente una de las capas 20 o 40 o la capa de barrera puede estar en contacto con las dos capas 20 y 40.

La capa 30 de barrera se encuentra entre la capa 20 y la capa 40 en la Figura 1, entre la capa 25 y la capa 40 en la Figura 2, entre la capa 20 y la capa 40 en la Figura 3 y entre la capa 25 y la capa 40 en la Figura 4. La capa 30 de barrera actúa para separar las capas en cada lado de la barrera para que no hagan contacto entre sí y para evitar la difusión del antagonista opioide desde la capa 20 en la capa 40.

En una realización, la capa 30 de barrera consta de una película polimérica. En una realización adicional, la película polimérica consta de una mezcla de un material polimérico insoluble en agua y un polímero soluble en agua. En una realización adicional, el polímero soluble en agua es adecuado para la formación de poros u otras aberturas en el material polimérico insoluble en agua para permitirle al antagonista opioide (o profármaco del mismo) una posible vía de salida de la capa 20 del parche transdérmico tras un mal uso o abuso.

El material polimérico insoluble en agua se puede seleccionar de entre el grupo que consiste en: derivados de celulosa, tales como etilcelulosa (EC), ésteres de celulosa, copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVA), poliolefinas tales como polietileno, polietileno de baja densidad (LDPE), polietileno de densidad media (MDPE), polietileno de alta densidad (HDPE), polipropileno, copolímeros de etileno-propileno, polímeros de estireno tales como poliestireno, polímeros de vinilo, acetato de polivinilo, y polímeros similares, polímeros acrílicos, tales como copolímero de etileno-metil acrilato, polimetil acrilato, polietil acrilato, copolímero de etileno-ácido acrílico, copolímero de etileno-acrilato de etilo, homopolímeros y copolímeros de ácido acrílico, metacrilato de metilo y combinaciones de los mismos, y ésteres de ácido metil acrílico con grupos de amonio cuaternario, tales como Eudragit NE, RS, RL y similares. El material polimérico insoluble en agua puede ser también de combinaciones de los anteriores.

El material polimérico insoluble en agua comprende entre aproximadamente 1 a 99%, aproximadamente 5-95%, aproximadamente 10-90%, aproximadamente 15-85%, aproximadamente 20-80%, aproximadamente 30-70%, 35-80%, 40-90%, 50-80% o aproximadamente 60-95% de la capa de barrera. En formas de realización adicionales, el material polimérico insoluble en agua comprende entre aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95% o aproximadamente el 99% de la capa de barrera.

Los polímeros solubles en agua adecuados para su uso con el material polimérico insoluble en agua para la capa 30 de barrera se seleccionan del grupo que consiste en: derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), metilcelulosa (MC), goma de celulosa, carboximetil hidroxietilcelulosa sódica, metil hidroxietilcelulosa (MHEC), carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa (CMC), Benecel®, Culminal® polivinilpirrolidona (PVP), óxido de polietileno (PEO), polisacáridos tales como dextrano o ácido polisialílico (PSA), polímeros naturales solubles en agua tales como, almidón de maíz, gomas naturales tales como agar, agarosa, alginatos, gomas de xantano, heparina, quitina, quitosano y, derivados de celulosa, alcohol polivinílico, polietilenglicol, polioxazolina, poli acrilolmorfolina, y similares.

El(Los) polímero(s) soluble(s) en agua en la capa de barrera comprende entre aproximadamente 1-99%, aproximadamente el 5-95%, aproximadamente el 5-40%, aproximadamente el 10-90%, aproximadamente el 10-30%, aproximadamente el 15-85%, aproximadamente el 20-80%, aproximadamente el 25-45%, aproximadamente el 30-70%, 35-80%, 40-90%, 50-80% o aproximadamente el 60-95% de la capa de barrera. En otras formas de realización, el(los) polímero(s) soluble(s) en agua formador(es) de poros en la capa de barrera comprende(n) entre aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95% o aproximadamente el 99% de la capa de barrera.

5 En una realización, la capa 30 de barrera comprende aproximadamente 20% de hidroxipropilcelulosa y aproximadamente 80% de etilcelulosa en peso en base seca. En otra realización, la capa 30 de barrera comprende aproximadamente 10% de hidroxipropilcelulosa y aproximadamente 90% de etilcelulosa en peso en base seca. En otras formas de realización, la capa 30 de barrera comprende aproximadamente 5-35% de hidroxipropilcelulosa y aproximadamente 65-95% de etilcelulosa en peso en base seca. En otras formas de realización, la capa 30 de barrera comprende aproximadamente 10-30% de hidroxipropilcelulosa y aproximadamente 70-90% de etilcelulosa en peso en base seca.

10 La etilcelulosa (EC) es un éter insoluble en agua y está disponible en cuatro tipos etoxilo de Hercules Inc. (tipo K, N, T y X). Este polímero, que contiene aproximadamente 46-48% o más de grupos etoxilo, es muy soluble en etanol. La hidroxipropilcelulosa (HPC) es formadora de poros soluble en agua y por lo general está incorporada en la membrana de EC que controla la velocidad para modular la liberación del fármaco a partir de películas de la EC. La HPC es soluble tanto en disolventes orgánicos acuosos como polares. La HPC de Klucel Pharm está disponible en los tipos de viscosidad E, L, J, G, M y H.

15 Después de remojar las películas en agua o etanol, se pueden formar numerosos poros debido a que la HPC de bajo peso molecular es una eficaz formadora de poros. Las películas que comprenden EC y HPC demostraron ser adecuadas como moduladoras de la liberación del fármaco sobre la naltrexona y/o la naloxona, o formas salinas de las anteriores.

20 Esta capa 30 de barrera actúa para separar la capa 20 de la capa 40. En una realización, la capa 30 de barrera es sustancialmente impermeable a los contenidos de las capas 20 y 40. La selección de los materiales de la capa de barrera es tal que la capa de barrera es capaz de impedir la liberación del antagonista opiode desde el sistema de parche transdérmico mientras un paciente está usando el parche para la terapia transdérmica de opioides. Sin embargo, la selección de los materiales de la capa de barrera debe proporcionar una velocidad suficientemente rápida de liberación del antagonista opiode desde el parche con el fin de bloquear el efecto de euforia o "elevación" obtenido por parte de un individuo tratando de abusar o hacer mal uso del parche transdérmico.

25 En una realización adicional, la capa 30 de barrera incluye además un plastificante. Un plastificante adecuado puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en: polietilenglicol, propilenglicol, ftalato de di-n-butilo, glicerol, citrato de trietilo, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, aceites de proceso parafínicos, aceites de proceso nafténicos, aceites de proceso aromáticos, y similares, escualano, escualeno, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite de resina, aceite de cacahuete, aceites de silicona, aceite mineral, alcohol oleílico y similares, ftalato de dioctilo, y similares, polibuteno, caucho de isopreno líquido, miristato de isopropilo, laurato de hexilo, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo, dietilenglicol, salicilato de glicol, dipropilenglicol, triacetina, crotamitón y similares, glicerol, ácido oleico, y similares.

35 La capa 10 no reactiva de soporte es sustancialmente impermeable al antagonista opiode y a otros componentes del parche de múltiples capas. Debido a que la capa 10 de soporte es sustancialmente impermeable al antagonista opiode, se evita la difusión u otro tipo transporte del antagonista opiode a través de la capa 10 de soporte, incluso cuando el parche transdérmico descrito en el presente documento haya sido colocado en un disolvente (por ejemplo, agua o etanol) en un intento de abuso o mal uso del parche transdérmico. Tal como se utiliza en asociación con la capa 10 de soporte, la frase "sustancialmente impermeable" significa que los contenidos del parche transdérmico (por ejemplo, un antagonista opiode) son menos propensos a ser permeados, difundidos o bien ser transportados a través de la capa 10 de soporte y ser separados del parche transdérmico. Además, aún cuando la capa 10 de soporte es sustancialmente impermeable a los contenidos del parche transdérmico, algunos de los contenidos del parche pueden pasar a través de la capa 10 de soporte; sin embargo, se pretende que la cantidad de material que se difunde a través de la capa 10 de soporte sea insignificante en relación con el contenido total y la función del parche. Además, debido a la capa 10 de soporte es sustancialmente impermeable, cualquier difusión no deseada a través de la capa 10 de soporte no sería una ruta significativa de material (por ejemplo, el antagonista opiode o el profármaco antagonista) la que deja el parche bajo las condiciones de uso anticipadas (administración transdérmica de un opiode) o mal uso / abuso (por ejemplo, mediante la colocación en un disolvente tal como agua o alcohol para extraer el agonista opiode) del parche.

40 La capa 10 de soporte puede estar hecha de una sola capa o película de polímero, o ser un laminado de una o más capas de polímero. Preferiblemente, la capa 10 de soporte tiene una gran flexibilidad, buena transmisión de oxígeno y una alta velocidad de transmisión de vapor-humedad. Ejemplos no limitantes de polímeros adecuados para su uso en la capa 10 de soporte son poliuretano, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno, poliolefinas tales como copolímeros de etileno-acetato de vinilo, polietileno, y polipropileno, y poliésteres tales como tereftalato de polietileno. Los ejemplos adicionales de la capa 10 de soporte incluyen una película CoTran 9701 de 3M^{MR}, una película CoTran 9702 de 3M^{MR}, una película CoTran 9706 de 3M^{MR}, una película CoTran 9715 de 3M^{MR}, una película CoTran 9720 de 3M^{MR}, una película CoTran 9722 de 3M^{MR}, una cinta de espuma 9772L de 3M^{MR}, una cinta de espuma 9773 de 3M^{MR}, Scotchpak^{MR} 1006, Scotchpak^{MR} 1109, Scotchpak^{MR} 9723, Scotchpak^{MR} 9732 y Scotchpak^{MR} 9733.

Las capas 25 y 45 adhesivas se forman a partir de adhesivos estándar sensibles a la presión conocidos en la técnica. Ejemplos no limitantes de adhesivos sensibles a la presión incluyen polímeros y copolímeros de poliácridatos,

5 polisiloxanos, poliisobutileno, poliisopreno, polibutadieno, acetato de etileno-vinilo y polímeros en bloque de estireno, tales como copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno, copolímero de estireno-butadieno, copolímeros de estireno-etileno-butadieno-estireno, copolímeros de estireno-etileno/propileno-estireno y análogos de los mismos de dos bloques. Los ejemplos de poliacrilatos incluyen, pero no se limitan a, ácidos acrílicos, acrilatos y metacrilatos de alquilo; por ejemplo, ácido acrílico, ácido 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 terc-butilaminoetilo, metacrilato de terc-butilaminoetilo, acrilato de metoxietilo, metacrilato de metoxietilo, acrilato de acetato de vinilo/etileno 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 Adhesive Technology, segunda ed., páginas 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, Nueva York (1989).

15 Otros adhesivos útiles sensibles a la presión (PSA) pueden incluir mezclas de diferentes polímeros o mezclas de polímeros tales como poliisobutileno de caucho sintético (PIB). Los adhesivos de PIB normalmente incluyen un agente de adhesividad tal como aceite de polibuteno y resinas tales como las resinas ESCOREZfi disponibles a través de Exxon Chemical. Otros adhesivos útiles sensibles a la presión a base de caucho incluyen polímeros hidrocarbonados tales como poliisopreno natural y sintético, polibutileno y poliisobutileno, polímeros de estireno/butadieno, copolímeros en bloque de estireno-isopreno-estireno, polímeros hidrocarbonados tales como caucho butílico, polímeros que contienen halógeno tales como nitrilo poliacrílico, politetrafluoroetileno, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno, y policlorodieno, y otros copolímeros de los mismos. Pueden encontrarse adhesivos sensibles a la presión adecuados adicionales en la patente estadounidense No. 7.867.986. Polímeros de poliisobutileno se encuentran comercialmente disponibles bajo el nombre comercial VISTANEXfi de Exxon Chemical.

25 Los adhesivos sensibles a la presión a base de silicona son también adecuados para uso en formas de realización adicionales que se describen en este documento. Los adhesivos sensibles a la presión a base de silicona adecuados pueden incluir los descritos en Sobieski, y colaboradores, "Silicone Pressure Sensitive Adhesives" Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, segunda ed., páginas 508-517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, Nueva York (1989). Otros adhesivos útiles sensibles a la presión a base de silicona se describen en las siguientes patentes de Estados Unidos: patentes estadounidenses Nos. 4.591.622; 4.584.355; 4.585.836; y 4.655.767. Adhesivos adecuados sensibles a la presión a base de silicona están disponibles comercialmente e incluyen los adhesivos de silicona que se venden bajo las marcas comerciales BIO-PSA 7-4503, BIO-PSA 7-4603, BIO-PSA 7-4301, 7-4202, 7-4102, 7-4106, y BIO-PSA 7-4303 de Dow Corning Corporation, Medical Products, Midland, Michigan. Las siliconas disponibles comercialmente se venden bajo la marca comercial de BIO-PSA tales como Bio-PSA 7-4102, 7-4202, 7-4302, 7-4101, 7-4201, 7-4301, 7-4303, 7-4503, 7-4603 por Dow Corning Corporation. En una realización, se prefieren los adhesivos de silicona Bio-PSA compatibles con amina. En una realización adicional, se empleó el adhesivo de silicona Bio-PSA 7-4202 compatible con amina en combinación con un adhesivo acrílico tal como Duro-Tak 87-9301 fabricado por National Starch and Chemical Company.

40 En una realización, se usa opcionalmente un adhesivo sensible a la presión para ayudar a la fijación de un parche que contiene un opioide para ser administrado por vía transdérmica al sujeto. En una realización adicional, el adhesivo sensible a la presión está presente en una cantidad total en peso entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 99,9%; entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 99,9% y entre aproximadamente el 75% y aproximadamente el 99,9%. En una realización adicional, la capa de adhesivo sensible a la presión es una mezcla de dos o más adhesivos sensibles a la presión. En otra realización, el adhesivo sensible a la presión es una mezcla de adhesivo de silicona Bio-PSA 7-4201 y Duro-Tak 87-9301 (fabricado por Dow Corning Corporation, Medical Products, Midland, Michigan y la National Starch and Chemical Company, respectivamente) que se mezclan en una relación de aproximadamente 10:1 (7-4202: 87-9301).

50 El recubrimiento 50 de película removible es una capa protectora hecha de un material polimérico que puede estar opcionalmente metalizada. Ejemplos de materiales poliméricos incluyen, pero no se limitan a, polipropileno, poliestireno, poliuretano, polietileno, poliimida, tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno, cloruro de polivinilo, acetato de etilo-vinilo, papel y similares. De forma ilustrativa, una cubierta desprendible Scotch Pack 1022 de 3,0 milésimas de 3M™ y una cubierta desprendible Scotch 9742 de 3M^{MR}.

55 La divulgación incluye en el presente documento, composiciones farmacéuticas, formulaciones y formas de dosificación que contienen un opioide tal como la buprenorfina o un profármaco de buprenorfina, respectivamente, y un antagonista opioide. En un aspecto adicional, el antagonista opioide se selecciona del grupo que consiste en: naltrexona ("NTX"), y naloxona ("NLX").

En un aspecto, el antagonista opioide no sería absorbible a una tasa o grado terapéutico a través del estrato córneo. En un aspecto adicional, cuando se utiliza apropiadamente la composición farmacéutica, formulación o forma de dosificación, la velocidad a la que se absorbe el antagonista opioide a través de la piel es insuficiente para atenuar los efectos no deseados o adversos de la administración del agonista o agonista-antagonista opioide, tal como anti-

5 analgesia, hiperalgesia, hiperexcitabilidad, dependencia física, tolerancia física, somnolencia y estreñimiento. En un aspecto adicional, cuando se utiliza apropiadamente la composición, formulación o forma de dosificación, la velocidad a la que se absorbe el antagonista opioide a través de la piel es insuficiente para mejorar los efectos farmacológicos deseados del agonista o agonista-antagonista opioide, incluyendo la potencia analgésica del agonista o agonista-antagonista opioide.

10 En un aspecto adicional, la cantidad del antagonista opioide en la composición farmacéutica, la formulación o la forma de dosificación es suficiente para bloquear el efecto farmacológico del agonista o agonista-antagonista opioide si se usa mal o se abusa de la composición, formulación o forma de dosificación. En otro aspecto, la cantidad de antagonista opioide en la forma de composición, formulación o forma de dosificación farmacéutica es insuficiente para limitar la actividad farmacológica del agonista o agonista-antagonista opioide cuando se usa apropiadamente la forma de dosificación. En un aspecto adicional, la relación de agonista o agonista-antagonista opioide con respecto al antagonista opioide en la composición, formulación o forma de dosificación farmacéutica es suficiente para bloquear la actividad farmacológica del agonista o agonista-antagonista opioide si se usa mal o se abusa de la forma de la composición, formulación o forma de dosificación, pero no bloqueará la actividad farmacológica del agonista o agonista-antagonista opioide cuando se utiliza correctamente la forma de dosificación.

15 En un aspecto, la relación de agonista o agonista-antagonista opioide (o profármacos de los mismos) con respecto al antagonista opioide (o profármaco del mismo) en la composición, formulación o forma de dosificación farmacéutica es aproximadamente de 1 hasta aproximadamente 60; de 1 hasta aproximadamente 50; de 1 hasta aproximadamente 40; de 1 hasta aproximadamente 30; de 1 hasta aproximadamente 20; aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10; aproximadamente 2 hasta aproximadamente 10; aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10; aproximadamente 4 hasta aproximadamente 10; aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10; aproximadamente 6 hasta aproximadamente 10; aproximadamente 7 hasta aproximadamente 10; aproximadamente 8 hasta aproximadamente 10; aproximadamente 9 hasta aproximadamente 10; aproximadamente 1 hasta aproximadamente 9; aproximadamente 2 hasta aproximadamente 9; aproximadamente 3 hasta aproximadamente 9; aproximadamente 4 hasta aproximadamente 9; aproximadamente 5 hasta aproximadamente 9; aproximadamente 6 hasta aproximadamente 9; aproximadamente 7 hasta aproximadamente 9; aproximadamente 8 hasta aproximadamente 9; aproximadamente 1 hasta aproximadamente 8; aproximadamente 2 hasta aproximadamente 8; aproximadamente 3 hasta aproximadamente 8; aproximadamente 4 hasta aproximadamente 8; aproximadamente 5 hasta aproximadamente 8; aproximadamente 6 hasta aproximadamente 8; aproximadamente 7 hasta aproximadamente 8; aproximadamente 1 hasta aproximadamente 7; aproximadamente 2 hasta aproximadamente 7; aproximadamente 3 hasta aproximadamente 7; aproximadamente 4 hasta aproximadamente 7; aproximadamente 5 hasta aproximadamente 7; aproximadamente 6 hasta aproximadamente 7; aproximadamente 1 hasta aproximadamente 6; aproximadamente 2 hasta aproximadamente 6; aproximadamente 3 hasta aproximadamente 6; aproximadamente 4 hasta aproximadamente 6; aproximadamente 5 hasta aproximadamente 6; aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5; aproximadamente 2 hasta aproximadamente 5; aproximadamente 3 hasta aproximadamente 5; aproximadamente 4 hasta aproximadamente 5; aproximadamente 1 hasta aproximadamente 4; aproximadamente 2 hasta aproximadamente 4; aproximadamente 3 hasta aproximadamente 4; aproximadamente 1 hasta aproximadamente 3; aproximadamente 2 hasta aproximadamente 3; aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2 o aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1.

20 En un aspecto adicional, la relación de antagonista opioide a agonista o agonista-antagonista opioide en la composición, formulación o forma de dosificación farmacéutica está entre aproximadamente 1 hasta aproximadamente 60 y aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1; aproximadamente 1 hasta aproximadamente 40 y aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20; y aproximadamente 1 hasta aproximadamente 15 y aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10.

25 En un aspecto adicional, la relación de antagonista opioide a agonista o agonista-antagonista opioide en la composición, formulación o forma de dosificación farmacéutica es aproximadamente de 1 hasta aproximadamente 60; de 1 hasta aproximadamente 50; de 1 hasta aproximadamente 40; de 1 hasta aproximadamente 30; de 1 hasta aproximadamente 20; aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10; aproximadamente 2 hasta aproximadamente 10; aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10; aproximadamente 4 hasta aproximadamente 10; aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10; aproximadamente 6 hasta aproximadamente 10; aproximadamente 7 hasta aproximadamente 10; aproximadamente 8 hasta aproximadamente 10; aproximadamente 9 hasta aproximadamente 10; aproximadamente 1 hasta aproximadamente 9; aproximadamente 2 hasta aproximadamente 9; aproximadamente 3 hasta aproximadamente 9; aproximadamente 4 hasta aproximadamente 9; aproximadamente 5 hasta aproximadamente 9; aproximadamente 6 hasta aproximadamente 9; aproximadamente 7 hasta aproximadamente 9; aproximadamente 8 hasta aproximadamente 9; aproximadamente 1 hasta aproximadamente 8; aproximadamente 2 hasta aproximadamente 8; aproximadamente 3 hasta aproximadamente 8; aproximadamente 4 hasta aproximadamente 8; aproximadamente 5 hasta aproximadamente 8; aproximadamente 6 hasta aproximadamente 8; aproximadamente 7 hasta aproximadamente 8; aproximadamente 1 hasta aproximadamente 7; aproximadamente 2 hasta aproximadamente 7; aproximadamente 3 hasta aproximadamente 7; aproximadamente 4 hasta aproximadamente 7; aproximadamente 5 hasta aproximadamente 7; aproximadamente 6 hasta aproximadamente 7; aproximadamente 1 hasta aproximadamente 6; aproximadamente 2 hasta aproximadamente 6; aproximadamente 3 hasta aproximadamente 6; aproximadamente 4 hasta aproximadamente 6; aproximadamente 5 hasta aproximadamente 6; aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5; aproximadamente 2 hasta aproximadamente

5; aproximadamente 3 hasta aproximadamente 5; aproximadamente 4 hasta aproximadamente 5; aproximadamente 1 hasta aproximadamente 4; aproximadamente 2 hasta aproximadamente 4; aproximadamente 3 hasta aproximadamente 4; aproximadamente 1 hasta aproximadamente 3; aproximadamente 2 hasta aproximadamente 3; aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2 o aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1.

5 Las composiciones de parches transdérmicos descritos en el presente documento pueden ser objeto de abuso, mal uso o bien desviadas de uso adecuado por parte de individuos dependientes de opiáceos. Los métodos frecuentemente empleados de abuso o mal uso puede implicar la masticación del parche transdérmico o el intento de disolver el agonista opioide en un disolvente adecuado (por ejemplo, en agua, etanol, aguarrás, acetona, quitaesmalte de uñas) para que el opioide solubilizado pueda ser entonces tragado, inyectado o bien ingerido por el individuo dependiente de opiáceos. En vista de esto, una realización descrita en el presente documento es un parche que, cuando se coloca en un disolvente, libera tanto el agonista como el antagonista del parche en el disolvente a tasas tales que la relación entre el agonista y el antagonista crea un bloqueo de opioides e impide efectivamente que el individuo dependiente de opiáceos obtenga euforia inducida por opioides u otro opiáceo "alto" por el mal uso o abuso del parche transdérmico que contiene los opioides. La proporción en masa del agonista o agonista-antagonista opioide (o profármaco de buprenorfina agonista-antagonista) con respecto al antagonista opioide en un disolvente después de un período de tiempo definido es la proporción de liberación.

20 Cuando se colocan en agua, las composiciones de parches transdérmicos descritos en este documento liberarán aproximadamente 0%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95% o aproximadamente el 100% del agonista o agonista-antagonista opioide (o profármaco de buprenorfina agonista-antagonista) desde el parche y en el agua después de aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 90 minutos o aproximadamente 120 minutos.

30 Cuando se coloca en agua, las composiciones de parches transdérmicos descritos en este documento liberarán aproximadamente 0%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95% o aproximadamente el 100% del antagonista opioide desde el parche y en el agua después de aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 90 minutos o aproximadamente 120 minutos.

40 Cuando una composición de parche transdérmico descrita en el presente documento se coloca en agua, la relación de masa a masa (proporción de liberación) de (a) el agonista opioide o agonista-antagonista opioide (o profármaco de buprenorfina agonista-antagonista) en el agua con respecto a (b) antagonista opioide en el agua será aproximadamente de 1:60 hasta aproximadamente 60:1, tal como de aproximadamente 1:60; 1:55; 1:50; 1:45; 1:40; 1:35; 1:30; 1:25; 1:20; 1:15; 1:10; 1:5; 1:4; 1:3; 1:2; 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 10:1; 15:1; 20:1; 25:1; 30:1; 35:1; 40:1; 45:1; 50:1; 55:1 y 60:1 después de aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 90 minutos o aproximadamente 120 minutos.

50 Cuando se coloca en un regulador de fosfato 0,1 M (pH 6,5), las composiciones de parches transdérmicos descritas en este documento liberarán aproximadamente 0%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95% o aproximadamente el 100% del agonista o agonista-antagonista opioide (o profármaco de buprenorfina agonista-antagonista) desde el parche y en el regulador después de aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 90 minutos o aproximadamente 120 minutos.

5 Cuando se coloca en un regulador de fosfato 0,1 M (pH 6,5), las composiciones de parches transdérmicos descritas en este documento liberarán aproximadamente 0%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95% o aproximadamente el 100% del antagonista opiode desde el parche y en el regulador después de aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 3 minutos , aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 90 minutos o aproximadamente 120 minutos.

15 Cuando una composición de parche transdérmico descrita en el presente documento se coloca en un regulador de fosfato 0,1 M (pH 6,5), la relación masa a masa (proporción de liberación) de (a) agonista opiode o agonista-antagonista opiode (o profármaco de buprenorfina agonista-antagonista) en el regulador con respecto a (b) antagonista opiode en el regulador será de aproximadamente de 1:60 hasta aproximadamente 60:1, tal como aproximadamente de 1:60; 1:55; 1:50; 1:45; 1:40; 1:35; 1:30; 1:25; 1:20; 1:15; 1:10; 1:5; 1:4; 1:3; 1:2; 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 10:1; 15:1; 20:1; 25:1; 30:1; 35:1; 40:1; 45:1; 50:1; 55:1 y 60:1 después de aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 90 minutos o aproximadamente 120 minutos.

25 Cuando se coloca en etanol (ya sea anhidro o USP), las composiciones de parches transdérmicos descritas en este documento liberarán aproximadamente 0%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95% o aproximadamente el 100% del agonista o agonista-antagonista opiode (o profármaco de buprenorfina agonista-antagonista) desde el parche y en el etanol después de aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 90 minutos o aproximadamente 120 minutos.

35 Cuando se coloca en etanol (ya sea anhidro o USP), las composiciones de parches transdérmicos descritas en este documento liberarán aproximadamente 0%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95% o aproximadamente el 100% del antagonista opiode desde el parche y en el etanol después de aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 90 minutos o aproximadamente 120 minutos.

40 Cuando una composición de parche transdérmico descrita en el presente documento se coloca en etanol (ya sea anhidro o USP), la relación masa a masa (proporción de liberación) de (a) el agonista opiode o agonista-antagonista opiode (o profármaco de buprenorfina agonista-antagonista) en el etanol con respecto a (b) antagonista opiode en el etanol será de aproximadamente 1:60 hasta aproximadamente 60:1, tal como aproximadamente 1:60; 1:55; 1:50; 1:45; 1:40; 1:35; 1:30; 1:25; 1:20; 1:15; 1:10; 1:5; 1:4; 1:3; 1:2; 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 10:1; 15:1; 20:1; 25:1; 30:1; 35:1; 40:1; 45:1; 50:1; 55:1 y 60:1 después de aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 90 minutos o aproximadamente 120 minutos.

55 En una realización adicional, la proporción de liberación de buprenorfina o un profármaco de buprenorfina con respecto a naltrexona de la composición, formulación o forma de dosificación farmacéutica (por ejemplo, un parche transdérmico) es aproximadamente de 1:1 o menos para bloquear el efecto farmacológico del agonista o agonista-antagonista opiode si la composición, formulación o forma de dosificación es mal usada o se abusa de ella. En aún otra realización, la proporción de liberación de buprenorfina o un profármaco de buprenorfina con respecto a naloxona de la composición, formulación o forma de dosificación farmacéutica (por ejemplo, un parche transdérmico) es de aproximadamente 4:1 o

menos para bloquear el efecto farmacológico del agonista o agonista-antagonista opioide si se usa mal la composición, formulación o forma de dosificación.

5 Un aspecto descrito en este documento comprende un agonista opioide, agonista-antagonista opioide o profármaco de buprenorfina agonista-antagonista y un antagonista opioide. El agonista o agonista-antagonista o profármaco de buprenorfina agonista-antagonista opioide y el antagonista opioide tal como se describen en el presente documento, pueden estar en cualquier forma adecuada para administración a un mamífero, tal como en forma de una base libre, ácido libre, sal, éster, hidrato, anhidrato, enantiómero, isómero, tautómero, polimorfo, derivado, o similares, siempre que la base libre, sal, éster, hidrato, enantiómero, isómero, tautómero, o cualquier otro derivado farmacológicamente adecuado sea, o se convierta en, una forma terapéuticamente activa de buprenorfina y naltrexona o naloxona.

10 Otros aspectos descritos en este documento incluyen una composición de buprenorfina o un profármaco de buprenorfina y naltrexona o naloxona, en cualquier forma adecuada para administración transdérmica a un mamífero. Otros aspectos descritos en este documento son composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) buprenorfina o un profármaco de la misma; (b) naltrexona; y (c) un excipiente farmacéutico.

15 Aún otros aspectos descritos en este documento son composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) buprenorfina o un profármaco de la misma; (b) naloxona; y (c) un excipiente farmacéutico.

Arreglos adecuados de microagujas para su uso con los compuestos, composiciones, formulaciones y formas de dosificación descritas en el presente documento se pueden encontrar en las referencias anteriores, así como en la solicitud de patente estadounidense No. 11/812.249, presentada el 15 de junio de 2007, publicada como US 2008 0008745 A1.

20 Excipientes farmacéuticos

25 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden, si se desea, incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" en este documento significa cualquier sustancia, que no es en sí mismo un agente terapéutico, usado como portador o vehículo para el suministro de un agente terapéutico a un sujeto o añadido a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una unidad de dosificación de la composición, tal como un parche para administración transdérmica o tópica. Los excipientes incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, disolventes, agentes espesantes, reforzadores de penetración, agentes humectantes, lubricantes, agentes emulsionantes, emolientes, sustancias añadidas para enmascarar o contrarrestar un olor desagradable, fragancias, conservantes antimicrobianos, antioxidantes y sustancias añadidas para mejorar la apariencia o textura de la composición. Cualquiera de tales excipientes puede ser utilizado en cualquier forma de dosificación de la presente divulgación. La lista anterior de categorías de excipientes no pretende ser exhaustiva sino meramente ilustrativa de modo que una persona ordinariamente capacitada en la técnica reconocería que podrían utilizarse excipientes adicionales.

35 Las composiciones descritas en el presente documento que contienen excipientes se pueden preparar mediante cualquier técnica conocida por una persona ordinariamente capacitada en la industria farmacéutica, compuestos farmacéuticos, administración de fármacos, farmacocinética, medicina u otra disciplina relacionada que comprende mezclar uno o más excipientes con un agente terapéutico.

40 En una realización, la composición puede comprender uno o más agentes para mejorar la penetración para administración transdérmica de fármacos. Los ejemplos no limitantes de agentes reforzadores de la penetración incluyen ácidos grasos C_8 - C_{22} tales como ácido isoesteárico, ácido octanoico y ácido oleico; alcoholes grasos C_8 - C_{22} tales como alcohol oleílico y alcohol laurílico; ésteres de alquilo inferiores de ácidos grasos C_8 - C_{22} tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo (IPM), estearato de butilo, y laurato de metilo; ésteres de dialquilo inferiores de diácidos C_6 - C_{22} tales como adipato de diisopropilo; monoglicéridos de ácidos grasos C_8 - C_{22} tales como monolaurato de glicerilo; tetrahidrofurfuril alcohol polietilenglicol éter; polietilenglicol, propilenglicol; 2-(2-etoxietoxi)etanol (transcutol); dietilén glicol monometil éter; alquilaril éteres de óxido de polietileno; monometil éteres de óxido de polietileno; dimetil éteres de óxido de polietileno; dimetilsulfóxido; glicerol; acetato de etilo; éster acetoacético; N-alquilpirrolidona; y terpenos. Reforzadores de penetración adicionales adecuados para su uso también se pueden encontrar en la solicitud de patente estadounidense No. 10/032.163, presentada el 21 de diciembre de 2001, publicada como 2002/0111377 A1 y en Thong, y colaboradores. " Percutaneous Penetration Enhancers: An Overview," *Skin Pharmacology and Physiology*, 20: 272-828 (2007).

50 El agente reforzador de penetración está presente en una cantidad suficiente para proporcionar las propiedades físicas deseadas y el perfil de penetración en la piel para la composición. Ilustrativamente, pueden estar presentes uno o más reforzadores de penetración farmacéuticamente aceptables en una cantidad total en peso de la composición de aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,2%, aproximadamente el 0,3%, aproximadamente el 0,4%, aproximadamente el 0,5%, aproximadamente el 1,0%, aproximadamente el 1,5%, aproximadamente 2,0%, aproximadamente el 2,5%, aproximadamente el 3,0%, aproximadamente el 3,5%, aproximadamente el 4,0%,

- aproximadamente el 4,5%, aproximadamente el 5,0%, aproximadamente el 5,5%, aproximadamente el 6,0%, aproximadamente el 6,5%, aproximadamente el 7,0%, aproximadamente el 7,5%, aproximadamente el 8,0%, aproximadamente el 8,5%, aproximadamente el 9,0%, aproximadamente el 9,5%, aproximadamente el 10,0%, aproximadamente el 10,5%, aproximadamente el 11,0%, aproximadamente el 11,5%, aproximadamente el 12,0%, aproximadamente el 12,5%, aproximadamente el 13,0%, aproximadamente el 13,5%, aproximadamente el 14,0%, aproximadamente el 14,5% y/o el 15,0%. Como una ilustración adicional, están presentes uno o más reforzadores de penetración farmacéuticamente aceptables en una cantidad total en peso entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 15%; entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 10%; entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 10%; o entre aproximadamente 3% y aproximadamente 8%.
- 5
- 10 Como una ilustración adicional, están presentes uno o más reforzadores de penetración farmacéuticamente aceptables en una cantidad total en peso de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10%, entre aproximadamente 2% y aproximadamente 10%, entre aproximadamente 3% y aproximadamente 10%, entre aproximadamente 4% y aproximadamente 10%, entre aproximadamente 5% y aproximadamente 10%, entre aproximadamente 6% y aproximadamente 10%, entre aproximadamente 7% y aproximadamente 10%, entre aproximadamente 8% y aproximadamente 10%, entre aproximadamente 9% y aproximadamente 10%, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 9%, entre aproximadamente 2% y aproximadamente 9%, entre aproximadamente 3% y aproximadamente 9%, entre aproximadamente 4% y aproximadamente 9%, entre aproximadamente 5% y aproximadamente 9%, entre aproximadamente 6% y aproximadamente 9%, entre aproximadamente 7% y aproximadamente 9%, entre aproximadamente 8% y aproximadamente 9%, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 8%, entre aproximadamente 2% y aproximadamente 8%, entre aproximadamente 3% y aproximadamente 8%, entre aproximadamente 4% y aproximadamente 8%, entre aproximadamente 5% y aproximadamente 8%, entre aproximadamente 6% y aproximadamente 8%, entre aproximadamente 7% y aproximadamente 8%, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 7%, entre aproximadamente 2% y aproximadamente 7%, entre aproximadamente 3% y aproximadamente 7%, entre aproximadamente 4% y aproximadamente 7%, entre aproximadamente 5% y aproximadamente 7%, entre aproximadamente 6% y aproximadamente 7%, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 6%, entre aproximadamente 2% y aproximadamente 6%, entre aproximadamente 3% y aproximadamente 6%, entre aproximadamente 4% y aproximadamente 6%, entre aproximadamente 5% y aproximadamente 6%, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 5%, entre aproximadamente 2% y aproximadamente 5%, entre aproximadamente 3% y aproximadamente 5%, entre aproximadamente 4% y aproximadamente 5%, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 4%, entre aproximadamente 2% y aproximadamente 4%, entre aproximadamente 3% y aproximadamente 4%, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 3%, entre aproximadamente 2% y aproximadamente 3%, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 2%.
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35 En una realización, se utiliza un adhesivo sensible a la presión para ayudar en la colocación de un parche que contiene un opioide para ser administrado por vía transdérmica al sujeto. En una realización adicional, el adhesivo sensible a la presión, o una combinación de adhesivos sensibles a la presión, está presente en una cantidad entre aproximadamente 10% y 100%; aproximadamente 50% y 100%; aproximadamente 75% y aproximadamente 100% de la cantidad total en peso de una capa que contiene un adhesivo sensible a la presión.
- 40 Las composiciones descritas en este documento comprender opcionalmente uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables como agentes excipientes. Los ejemplos no limitantes de surfactantes que se pueden usar como agentes humectantes en composiciones de la divulgación incluyen compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio; dioctilsulfosuccinato de sodio; alquilfenil éteres de polioxietileno, por ejemplo nonoxinol 9, nonoxinol 10 y octoxinol 9; poloxámeros (copolímeros en bloque de polioxietileno y polioxipropileno); glicéridos y aceites de ácido graso de polioxietileno, por ejemplo mono y diglicéridos de polioxietileno (8) caprílico/cáprico (por ejemplo, Labrasol^{MR} de Gattefossé), polioxietileno (35) aceite de ricino y polioxietileno (40) aceite de ricino hidrogenado; alquil éteres de polioxietileno, por ejemplo cetostearyl éster de polioxietileno (20); ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo estearato de polioxietileno (40); sorbitán ésteres de polioxietileno, por ejemplo polisorbato 20 y polisorbato 80 (por ejemplo, Tween^{MR} 80 de ICI); ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, por ejemplo laurato de propilenglicol (por ejemplo, Lauroglycol^{MR} de Gattefossé); lauril sulfato de sodio, ácidos grasos y sales de los mismos, por ejemplo ácido oleico, oleato de sodio y oleato de trietanolamina; ésteres de ácidos grasos de glicerilo, por ejemplo monoestearato de glicerilo; ésteres de sorbitán, por ejemplo monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán y monoestearato de sorbitán; tiloxapol; y sus mezclas. Tales agentes humectantes, si están presentes, constituyen en total aproximadamente 0,25% hasta aproximadamente 15%, aproximadamente 0,4% hasta aproximadamente 10%, o aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 5%, del peso total de la composición. Ilustrativamente, uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente 0,25%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,75%, aproximadamente 1%, aproximadamente 1,25%, aproximadamente 1,5%, aproximadamente 1,75%, aproximadamente 2,0%, aproximadamente 2,25%, aproximadamente 2,5%, aproximadamente 2,75%, aproximadamente 3,0%, aproximadamente 3,25%, aproximadamente 3,5%, aproximadamente 3,75%, aproximadamente 4,0%, aproximadamente 4,25%, aproximadamente 4,5%, aproximadamente 4,75%, aproximadamente 5,0%, aproximadamente 5,25%, aproximadamente 5,5%, aproximadamente 5,75%, aproximadamente 6,0%, aproximadamente 6,25%, aproximadamente 6,5%,
- 55
- 60

aproximadamente 6,75%, aproximadamente 7,0%, aproximadamente 7,25%, aproximadamente 7,5%,
 aproximadamente 7,75%, aproximadamente 8,0%, aproximadamente 8,25%, aproximadamente 8,5%,
 aproximadamente 8,75%, aproximadamente 9,0%, aproximadamente 9,25%, aproximadamente 9,5%,
 aproximadamente 9,75% o aproximadamente 10%.

5 Las composiciones descritas en este documento comprenden opcionalmente uno o más lubricantes farmacéuticamente
 aceptables (incluyendo antiadherentes y/o deslizantes) como excipientes. Los lubricantes adecuados incluyen, ya sea
 10 individualmente o en combinación, behenato de glicerilo (por ejemplo, Compritol^{MR} 888); ácido esteárico y sales del
 mismo, incluyendo estearatos de magnesio (estearato de magnesio), calcio y sodio; aceites vegetales hidrogenados
 (por ejemplo, Sterotex^{MR}); sílice coloidal; talco; ceras; ácido bórico; benzoato de sodio; acetato de sodio; fumarato de
 15 sodio; cloruro de sodio; DL-leucina; PEG (por ejemplo, Carbowax^{MR} 4000 y Carbowax^{MR} 6000); oleato de sodio; lauril
 sulfato de sodio; y lauril sulfato de magnesio. Tales lubricantes, si están presentes, constituyen en total
 aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 10%, aproximadamente 0,2% hasta aproximadamente 8%, o
 aproximadamente 0,25% hasta aproximadamente 5%, del peso total de la composición. De forma ilustrativa, están
 20 presentes uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables en una cantidad total en peso de aproximadamente el
 0,1%, aproximadamente el 0,2%, aproximadamente el 0,3%, aproximadamente el 0,4%, aproximadamente el 0,5%,
 aproximadamente el 0,6%, aproximadamente el 0,7%, aproximadamente el 0,8%, aproximadamente el 0,9%,
 aproximadamente el 1,0%, aproximadamente el 1,1%, aproximadamente el 1,2%, aproximadamente el 1,3%,
 aproximadamente el 1,4%, aproximadamente el 1,5%, aproximadamente el 1,6%, aproximadamente el 1,7%,
 25 aproximadamente el 1,8%, aproximadamente el 1,9%, aproximadamente el 2,0%, aproximadamente el 2,1%,
 aproximadamente el 2,2%, aproximadamente el 2,3%, aproximadamente el 2,4%, aproximadamente el 2,5%,
 aproximadamente el 2,6%, aproximadamente el 2,7%, aproximadamente el 2,8%, aproximadamente el 2,9%,
 aproximadamente el 3,0%, aproximadamente el 3,1%, aproximadamente el 3,2%, aproximadamente el 3,3%,
 aproximadamente el 3,4%, aproximadamente el 3,5%, aproximadamente el 3,6%, aproximadamente el 3,7%,
 aproximadamente el 3,8%, aproximadamente el 3,9%, aproximadamente el 4,0%, aproximadamente el 4,1%,
 30 aproximadamente el 4,2%, aproximadamente el 4,3%, aproximadamente el 4,4%, aproximadamente el 4,5%,
 aproximadamente el 4,6%, aproximadamente el 4,7%, aproximadamente el 4,8%, aproximadamente el 4,9%,
 aproximadamente el 5,0%, aproximadamente el 5,1%, aproximadamente el 5,2%, aproximadamente el 5,3%,
 aproximadamente el 5,4%, aproximadamente el 5,5%, aproximadamente el 5,6%, aproximadamente el 5,7%,
 aproximadamente el 5,8%, aproximadamente el 5,9%, aproximadamente el 6,0%, aproximadamente el 6,1%,
 35 aproximadamente el 6,2%, aproximadamente el 6,3%, aproximadamente el 6,4%, aproximadamente el 6,5%,
 aproximadamente el 6,6%, aproximadamente el 6,7%, aproximadamente el 6,8%, aproximadamente el 6,9%,
 aproximadamente el 7,0%, aproximadamente el 7,1%, aproximadamente el 7,2%, aproximadamente el 7,3%,
 aproximadamente el 7,4%, aproximadamente el 7,5%, aproximadamente el 7,6%, aproximadamente el 7,7%,
 aproximadamente el 7,8%, aproximadamente el 7,9%, aproximadamente el 8,0%, aproximadamente el 8,1%,
 aproximadamente el 8,2%, aproximadamente el 8,3%, aproximadamente el 8,4%, aproximadamente el 8,5%,
 aproximadamente el 8,6%, aproximadamente el 8,7%, aproximadamente el 8,8%, aproximadamente el 8,9%,
 aproximadamente el 9,0%, aproximadamente el 9,1%, aproximadamente el 9,2%, aproximadamente el 9,3%,
 aproximadamente el 9,4%, aproximadamente el 9,5%, aproximadamente el 9,6%, aproximadamente el 9,7%,
 aproximadamente el 9,8%, aproximadamente el 9,9% o aproximadamente el 10,0%.

40 En otra realización, las composiciones descritas en la presente invención comprenden opcionalmente un emoliente.
 Emolientes ilustrativos incluyen aceite mineral, mezclas de aceite mineral y alcoholes de lanolina, alcohol cetílico,
 alcohol cetosteárico, vaselina, vaselina y alcoholes de lanolina, cera de cetil ésteres, colesterol, glicerina,
 45 monoestearato de glicerilo, miristato de isopropilo (IPM), palmitato de isopropilo, lecitina, caproato de alilo, extracto de
 Althaea officinalis, alcohol araquidílico, argobase EUC, butilén glicol, dicaprilato / dicaprato, acacia, alantoína,
 carragenano, cetil dimeticona, ciclometicona, succinato de dietilo, behenato de dihidroabietilo, adipato de dioctilo, laurato
 de etilo, palmitato de etilo, estearato de etilo, laurato de isoamilo, octanoato, PEG-75, lanolina, laurato de sorbitán,
 aceite de nuez, aceite de germen de trigo, almendras súper refinada, sésamo súper refinado, soja súper refinada,
 palmitato de octilo, triglicérido caprílico / capríco y cocoato de glicerilo.

50 Un emoliente, si está presente, está presente en las composiciones descritas en la presente memoria en una cantidad
 de aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 30%, aproximadamente el 3% hasta aproximadamente el 25%, o
 aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 15%, en peso. De forma ilustrativa, uno o más emolientes están
 presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%,
 aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 6%, aproximadamente el 7%, aproximadamente
 55 el 8%, aproximadamente el 9%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 11%, aproximadamente el 12%,
 aproximadamente el 13%, aproximadamente el 14%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 16%,
 aproximadamente el 17%, aproximadamente el 18%, aproximadamente el 19%, aproximadamente el 20%,
 aproximadamente el 21%, aproximadamente el 22%, aproximadamente el 23%, aproximadamente el 24%,
 aproximadamente el 25%, aproximadamente el 26%, aproximadamente el 27%, aproximadamente el 28%,
 aproximadamente el 29%, o aproximadamente el 30%.

60 En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria comprenden un antioxidante. Antioxidantes
 ilustrativos incluyen ácido cítrico, hidroxitolueno butilado (BHT), ácido ascórbico, glutatión, retinol, α -tocoferol, β -

caroteno, α -caroteno, ubiquinona, hidroxianisol butilado, ácido etilendiaminotetraacético, selenio, zinc, lignano, ácido úrico, ácido lipoico y N-acetilcisteína. Un antioxidante, si está presente, está presente en las composiciones descritas en el presente documento en la cantidad de menos de aproximadamente 1% en peso. De forma ilustrativa, están presentes uno o más antioxidantes en la cantidad total de aproximadamente el 0,025%, aproximadamente el 0,05%,
 5 aproximadamente el 0,075%, aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,125%, aproximadamente el 0,15%, aproximadamente el 0,175%, aproximadamente el 0,2%, aproximadamente el 0,225%, aproximadamente el 0,25%, aproximadamente el 0,275%, aproximadamente el 0,3%, aproximadamente el 0,325%, aproximadamente el 0,35%, aproximadamente el 0,375%, aproximadamente el 0,4%, aproximadamente el 0,425%, aproximadamente el 0,45%,
 10 aproximadamente el 0,475%, aproximadamente el 0,5%, aproximadamente el 0,525%, aproximadamente el 0,55%, aproximadamente el 0,575%, aproximadamente el 0,6%, aproximadamente el 0,625%, aproximadamente el 0,65%, aproximadamente el 0,675%, aproximadamente el 0,7%, aproximadamente el 0,725%, aproximadamente el 0,75%, aproximadamente el 0,775%, aproximadamente el 0,8%, aproximadamente el 0,825%, aproximadamente el 0,85%, aproximadamente el 0,875%, aproximadamente el 0,9%, aproximadamente el 0,925%, aproximadamente el 0,95%,
 15 aproximadamente el 0,975%, o aproximadamente el 1,0%, en peso. Como una ilustración adicional, están presentes uno o más antioxidantes en la cantidad total en peso de entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 1,0%; aproximadamente el 0,05% y aproximadamente el 0,5% o aproximadamente el 0,05% y aproximadamente el 0,2%.

En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria comprenden un conservante antimicrobiano. Los conservantes antimicrobianos ilustrativos incluyen ácidos, incluyendo pero no limitado a, ácido benzoico, ácido
 20 fenólico, ácido sórbico, alcoholes, cloruro de bencetonio, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidurea, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, propilparabeno, propionato de sodio, o timerosal. El conservante antimicrobiano, si está presente, está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 5%, aproximadamente el 0,2% hasta aproximadamente el 3%, o aproximadamente el 0,3% hasta aproximadamente el 2%, en peso, por ejemplo aproximadamente el 0,2%, aproximadamente el 0,4%, aproximadamente
 25 el 0,6%, aproximadamente el 0,8%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 1,2%, aproximadamente el 1,4%, aproximadamente el 1,6%, aproximadamente el 1,8%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 2,2%, aproximadamente el 2,4%, aproximadamente el 2,6%, aproximadamente el 2,8%, aproximadamente el 3,0%, aproximadamente el 3,2%, aproximadamente el 3,4%, aproximadamente el 3,6%, aproximadamente el 3,8%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 4,2%, aproximadamente el 4,4%, aproximadamente el 4,6%,
 30 aproximadamente el 4,8%, o aproximadamente el 5% en peso.

Las composiciones descritas en este documento, comprenden opcionalmente uno o más agentes emulsionantes. El término "agente emulsionante" se refiere a un agente capaz de reducir la tensión superficial entre una fase polar y una
 35 no polar e incluye compuestos definidos en otra parte como agentes "auto emulsionantes". Los agentes emulsionantes adecuados pueden proceder de cualquier clase de agentes emulsionantes farmacéuticamente aceptables, incluyendo hidratos de carbono, proteínas, alcoholes de alto peso molecular, agentes humectantes, ceras y sólidos finamente divididos. El agente emulsionante opcional puede estar presente en la composición en una cantidad total de aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 25%, aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 20%, aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 15%, o aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 10% en peso de la composición. De forma ilustrativa, uno o más agentes emulsionantes están presentes en una cantidad total
 40 en peso de aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 6%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 8%, aproximadamente el 9%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 11%, aproximadamente el 12%, aproximadamente el 13%, aproximadamente el 14%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 16%, aproximadamente el 17%, aproximadamente el 18%, aproximadamente el 19%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 21%,
 45 aproximadamente el 22%, aproximadamente el 23%, aproximadamente el 24%, o aproximadamente el 25%.

En otra realización, el propilenglicol está presente en una composición en una cantidad de aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 99%, en peso de la composición, por ejemplo aproximadamente el 1%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%,
 50 aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95% o aproximadamente el 99%.

La composición descrita en este documento puede comprender opcionalmente uno o más alcoholes. En una realización adicional, el alcohol es un alcohol inferior. Tal como se utiliza aquí, el término "alcohol inferior", solo o en combinación,
 55 significa una fracción de alcohol de cadena lineal o cadena ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. En una realización, el alcohol inferior contiene de uno a cuatro átomos de carbono, y en otra realización el alcohol inferior contiene dos o tres átomos de carbono. Ejemplos de tales fracciones de alcohol incluyen etanol, etanol USP (es decir, 95% v/v), n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol y terc-butanol. Tal como se utiliza aquí, el término "etanol" se refiere a C₂H₅OH. Se puede utilizar como alcohol deshidratado USP, alcohol USP o en cualquier
 60 forma común que incluye en combinación con diversas cantidades de agua. Si está presente, el alcohol está presente en una cantidad suficiente para formar una composición que es adecuada para el contacto con un mamífero. De forma

ilustrativa, están presentes uno o más alcoholes farmacéuticamente aceptables en una cantidad total en peso de aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 6%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 8%, aproximadamente el 9%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 11%, aproximadamente el 12%, aproximadamente el 13%, aproximadamente el 14%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 16%, aproximadamente el 17%, aproximadamente el 18%, aproximadamente el 19%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 21%, aproximadamente el 22%, aproximadamente el 23%, aproximadamente el 24%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 26%, aproximadamente el 27%, aproximadamente el 28%, aproximadamente el 29%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 31%, aproximadamente el 32%, aproximadamente el 33%, aproximadamente el 34%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 36%, aproximadamente el 37%, aproximadamente el 38%, aproximadamente el 39%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 41%, aproximadamente el 42%, aproximadamente el 43%, aproximadamente el 44%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 46%, aproximadamente el 47%, aproximadamente el 48%, aproximadamente el 49%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 51%, aproximadamente el 52%, aproximadamente el 53%, aproximadamente el 54%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 56%, aproximadamente el 57%, aproximadamente el 58%, aproximadamente el 59%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 61%, aproximadamente el 62%, aproximadamente el 63%, aproximadamente el 64%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 66%, aproximadamente el 67%, aproximadamente el 68%, aproximadamente el 69%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 71%, aproximadamente el 72%, aproximadamente el 73%, aproximadamente el 74%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 76%, aproximadamente el 77%, aproximadamente el 78%, aproximadamente el 79%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 81%, aproximadamente el 82%, aproximadamente el 83%, aproximadamente el 84%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 86%, aproximadamente el 87%, aproximadamente el 88%, aproximadamente el 89%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 91%, aproximadamente el 92%, aproximadamente el 93%, aproximadamente el 94%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 96%, aproximadamente el 97%, o aproximadamente el 98%. Como una ilustración adicional, están presentes uno o más alcoholes farmacéuticamente aceptables en una cantidad total en peso de entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 98%; entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 95%; entre aproximadamente el 25% y aproximadamente el 75%; entre aproximadamente el 35% y aproximadamente el 70%; o entre aproximadamente el 40% y aproximadamente el 50%.

30 En una realización adicional, la composición farmacéutica está sustancialmente libre de agua. En aún una realización adicional, la composición farmacéutica es anhidra.

Combinación con agentes no opiáceos

35 En un aspecto, la composición farmacéutica que contiene el opioide descrito en el presente documento puede también combinarse con un segundo agente opcional no opioide farmacológicamente activo para el tratamiento del dolor y/o el abuso de varias drogas, incluyendo, por ejemplo, un cannabinoide (agonista, antagonista, o agonista inverso), bupropión, hidroxibupropión, nicotina, nornicotina, vareniclina, doxepina, acetaminofén, aspirina, diclofenaco u otro fármaco antiinflamatorio no esteroideo. El cannabinoide podría consistir en uno o más de los fármacos o profármacos como se describe en la solicitud de patente estadounidense No. 11/157.034, presentada el 20 de junio de 2005, publicada como US 2005/0266061 A1, la solicitud de patente estadounidense No. 12/182.974, presentada el 30 de julio de 2008, publicada como US 2009/036523 A1 y la solicitud de patente estadounidense No. 12/326.036, presentada el 1 de diciembre de 2008, publicada como US 2009/0143462. El listado anterior de compuestos adecuados para su uso como un segundo agente farmacológicamente activo no opioide opcional no pretende ser exhaustivo, ya que una persona ordinariamente capacitada en la técnica comprenderá que otros compuestos (tales como los encontrados en el Índice Merck, decimotercera edición y el Physicians Desk Reference, edición 58) serían adecuados para uso como el 40 segundo agente farmacológicamente activo no opioide opcional. Estos agonistas y/o agonistas-antagonistas opioides como la buprenorfina también podrían combinarse con un segundo fármaco para el tratamiento del dolor y/o el abuso de varias drogas, tales como un cannabinoide. El cannabinoide podría consistir en uno o más de los fármacos o profármacos anteriores como se describe en las solicitudes de patentes anteriores.

Usos terapéuticos

50 Los métodos para el tratamiento de una o más condiciones médicas tales como la dependencia de opiáceos, dependencia del alcohol, adicción a múltiples drogas, dolor, adicción a la cocaína, trastornos de la alimentación (por ejemplo, atracones de comida) y la depresión resistente al tratamiento, se describen en el presente documento y comprenden la administración transdérmica de un opioide de una formulación resistente al abuso. Las composiciones descritas en este documento que pueden ser administradas en forma transdérmica incluyen agonistas o agonistas-antagonistas opioides, tales como buprenorfina, o profármacos de buprenorfina agonistas y antagonistas, y antagonistas opioides, tales como naltrexona y/o naloxona.

55 En un aspecto, las composiciones descritas en este documento que pueden ser administradas en forma transdérmica incluyen profármacos de buprenorfina, y un antagonista opioide, tal como naltrexona y/o naloxona.

Los agonistas, agonistas-antagonistas opioides, profármacos de buprenorfina agonistas-antagonistas y antagonistas opioides que se pueden incluir en los parches de la invención se enumeran en las presentes reivindicaciones.

5 En una realización, las composiciones divulgadas en este documento comprenden uno o más agonistas o agonistas-antagonistas opioides, incluyendo la buprenorfina, en una cantidad total de aproximadamente entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 95% en peso de la composición. Por ejemplo, uno o más agonistas o agonistas-antagonistas opioides pueden estar presentes en la cantidad en peso de: aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,2%, aproximadamente el 0,3%, aproximadamente el 0,4%, aproximadamente el 0,5%, aproximadamente el 0,6%, aproximadamente el 0,7%, aproximadamente el 0,8%, aproximadamente el 0,9%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 1,1%, aproximadamente el 1,2%, aproximadamente el 1,3%, aproximadamente el 1,4%, aproximadamente el 1,5%, aproximadamente el 1,6%, aproximadamente el 1,7%, aproximadamente el 1,8%, aproximadamente el 1,9%, aproximadamente 2%, aproximadamente el 2,1%, aproximadamente el 2,2%, aproximadamente el 2,3%, aproximadamente el 2,4%, aproximadamente el 2,5%, aproximadamente el 2,6%, aproximadamente el 2,7%, aproximadamente el 2,8%, aproximadamente el 2,9%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 6%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 8%, aproximadamente el 9%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 11%, aproximadamente el 12%, aproximadamente el 13%, aproximadamente el 14%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90% o aproximadamente el 95%.

25 En otra realización, las composiciones divulgadas en este documento comprenden uno o más profármacos de buprenorfina como se describe en el presente documento, en una cantidad total de aproximadamente entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 95% en peso de la composición. Por ejemplo, uno o más profármacos de buprenorfina pueden estar presentes en la cantidad en peso de: aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,2%, aproximadamente el 0,3%, aproximadamente el 0,4%, aproximadamente el 0,5%, aproximadamente el 0,6%, aproximadamente el 0,7%, aproximadamente el 0,8%, aproximadamente el 0,9%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 1,1%, aproximadamente el 1,2%, aproximadamente el 1,3%, aproximadamente el 1,4%, aproximadamente el 1,5%, aproximadamente el 1,6%, aproximadamente el 1,7%, aproximadamente el 1,8%, aproximadamente el 1,9%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 2,1%, aproximadamente el 2,2%, aproximadamente el 2,3%, aproximadamente el 2,4%, aproximadamente el 2,5%, aproximadamente el 2,6%, aproximadamente el 2,7%, aproximadamente el 2,8%, aproximadamente el 2,9%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 6%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 8%, aproximadamente el 9%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 11%, aproximadamente el 12%, aproximadamente el 13%, aproximadamente el 14%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90% o aproximadamente el 95%.

40 En otra realización, las composiciones divulgadas en este documento comprenden uno o más antagonistas opioides, seleccionados de naltrexona y/o naloxona, en una cantidad total de aproximadamente entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 95% en peso de la composición. Por ejemplo, uno o más antagonistas opioides pueden estar presentes en una cantidad en peso de: aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,2%, aproximadamente el 0,3%, aproximadamente el 0,4%, aproximadamente el 0,5%, aproximadamente el 0,6%, aproximadamente el 0,7%, aproximadamente el 0,8%, aproximadamente el 0,9%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 1,1%, aproximadamente el 1,2%, aproximadamente el 1,3%, aproximadamente el 1,4%, aproximadamente el 1,5%, aproximadamente el 1,6%, aproximadamente el 1,7%, aproximadamente el 1,8%, aproximadamente el 1,9%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 2,1%, aproximadamente el 2,2%, aproximadamente el 2,3%, aproximadamente el 2,4%, aproximadamente el 2,5%, aproximadamente el 2,6%, aproximadamente el 2,7%, aproximadamente el 2,8%, aproximadamente el 2,9%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 6%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 8%, aproximadamente el 9%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 11%, aproximadamente el 12%, aproximadamente el 13%, aproximadamente el 14%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90% o aproximadamente el 95%.

60 Las composiciones descritas en el presente documento se utilizan en una "cantidad farmacológicamente eficaz". Esto significa que la velocidad y grado de absorción de la sustancia activa por parte del sujeto es tal que da como resultado un nivel terapéutico de la sustancia activa en el sujeto durante el período que dicho compuesto se va a utilizar. Tal suministro depende de una cierta cantidad de variables, incluyendo el período de tiempo durante el cual se va a utilizar la unidad de dosificación individual, la velocidad de flujo de la sustancia activa de la composición en el sujeto, por

ejemplo, buprenorfina o un profármaco de buprenorfina, a partir de la formulación, el área superficial del sitio de aplicación, etc.

5 En otra realización, una sola unidad de dosificación comprende una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente y/o profilácticamente eficaz de un opioide tal como buprenorfina o profármacos de buprenorfina. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente y/o profilácticamente eficaz" como se usa aquí se refiere a una cantidad de opioide que es suficiente para provocar la respuesta terapéutica y/o profiláctica requerida o deseada, tal como lo puede requerir el contexto de tratamiento en particular. Una sola unidad de dosificación como se usa en este documento incluye parches individuales. En una realización, una sola unidad de dosificación de cualquier formulación comprende una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente y/o profilácticamente eficaz de buprenorfina o un profármaco de buprenorfina.

10 Se entenderá que una cantidad terapéuticamente y/o profilácticamente eficaz de un opioide para un sujeto depende entre otras cosas del peso corporal del sujeto, así como de otros factores conocidos por una persona ordinariamente capacitada en la técnica. Un "sujeto" en el presente documento al cual se le puede administrar un agente terapéutico o composición del mismo incluye mamíferos tales como un ser humano de cualquier sexo y de cualquier edad, y también incluye cualquier animal no humano, particularmente un animal doméstico, de granja o de compañía, de manera ilustrativa, un gato, vaca, cerdo, perro o un caballo, así como animales de laboratorio tales como cobayas y primates.

15 En un aspecto, las composiciones descritas en este documento son adecuadas para administración transdérmica. En otro aspecto, las composiciones que pueden ser administradas por vía transdérmica se adaptan para administración al abdomen, espalda, pecho, piernas, brazos, cuero cabelludo u otra superficie adecuada de la piel.

20 Los términos "tratar", "tratado", "tratada" y "tratamiento" deben entenderse en forma amplia como que se refieren a cualquier respuesta a, o anticipación de, una condición médica en un mamífero, particularmente un humano, e incluye, pero no se limita a:

- (i) la inhibición de la condición médica, es decir, detener, ralentizar o retrasar el inicio, desarrollo o avance de la condición médica; o
- 25 (ii) el alivio de la condición médica, es decir, provocar la regresión de la condición médica.

30 En un aspecto descrito en este documento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un opioide, como la buprenorfina, se administra por vía transdérmica en una formulación disuasoria del abuso o resistente al abuso para tratar una afección médica seleccionada del grupo que consiste en: dependencia de opiáceos, dependencia del alcohol, adicción a múltiples drogas, dolor, adicción a la cocaína, trastornos de la alimentación (por ejemplo, atracones de comida) y depresión resistente al tratamiento.

35 El dolor puede incluir dolor nociceptivo, tal como el dolor somático y dolor visceral, y dolor no nociceptivo, tal como dolor neuropático, dolor simpático, dolor psicogénico y dolor idiopático. El dolor también incluye dolor crónico y agudo. Ejemplos no limitantes de dolor o fuentes de dolor incluyen fibromialgia, dolor de espalda crónico (dolor somático tanto profundo como superficial), pancreatitis crónica, hepatitis aguda crónica, cálculos biliares, apendicitis, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, dolor del miembro fantasma, neuropatía diabética, síndrome del túnel carpiano, ciática, neuralgia del pudendo, síndrome de dolor central, lesión de la médula espinal, dolor postquirúrgico, cáncer, enfermedad degenerativa de los discos, osteoporosis, neuropatía periférica, herpes zóster (culebrilla), lupus, distrofia simpática refleja, dolores de cabeza (migrañas, tensión y arracimamiento), trastornos temporomandibulares, como el síndrome de la articulación temporomandibular, dolor miofacial y trastornos internos de la enfermedad articular y articular degenerativa, tal como osteoartritis y artritis reumatoide.

40 Los trastornos alimentarios pueden incluir anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por atracón (BED), comer en forma compulsiva, trastorno de purga, la rumia, diabulimia, mantenimiento del alimento, trastornos alimentarios no especificados (EDNOS), pica, síndrome del comedor nocturno y la ortorexia nerviosa.

45 La composición farmacéutica que comprende un opioide, tal como buprenorfina, puede administrarse una vez al día a un sujeto que requiera del mismo. La composición farmacéutica que comprende un opioide, tal como buprenorfina, se puede administrar dos veces al día a un sujeto que requiera del mismo. La composición farmacéutica que comprende un opioide, como la buprenorfina, puede administrarse más de dos veces al día, tal como tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho veces al día.

50 La composición farmacéutica se puede administrar cada segundo día, cada tercer día, cada cuarto día, cada quinto día, cada sexto día, o una vez por semana.

Un parche transdérmico puede ser uno que es capaz de controlar la liberación de los agonistas o agonistas-antagonistas opioides o profármacos de buprenorfina agonistas y antagonistas de tal modo que la administración

transdérmica del compuesto activo es sustancialmente uniforme y sostenida durante un periodo de aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 48 horas o aproximadamente 7 días. Tal parche transdérmico que puede utilizarse en la práctica de los métodos descritos en el presente documento pueden tomar la forma de un cuerpo oclusivo que tiene una capa de soporte. En la práctica, el cuerpo oclusivo que incluye los agonistas o agonistas-antagonistas o profármacos opioides se coloca sobre la piel del sujeto en condiciones adecuadas para la administración transdérmica del compuesto activo al sujeto

Formas de dosificación farmacéutica

En un aspecto descrito en este documento, se administra a un sujeto una primera forma de dosificación transdérmica, que comprende un agonista opioide, un agonista-antagonista opioide o un profármaco de buprenorfina agonista-antagonista opioide y un antagonista opioide. La primera forma de dosificación transdérmica puede ser un parche que se administra al sujeto una vez, después de lo cual se descarta. Después de la administración única de la primera forma de dosificación transdérmica, la concentración sistémica del agonista opioide o agonista-antagonista opioide se puede medir con el tiempo y se puede calcular a partir de allí la concentración máxima ("C_{máx}"), el tiempo hasta la concentración máxima ("T_{máx}") después de la administración y el área bajo la curva de tiempo frente a la concentración en plasma sanguíneo o en suero ("AUC"). El AUC puede calcularse a partir de 0 a 24 horas o desde 0 horas hasta el infinito. En un ejemplo adicional, la forma de dosificación transdérmica puede ser administrada varias veces al sujeto, hasta que el agonista opioide o el agonista-antagonista opioide alcanza una concentración sistémica de estado estacionario. Después de que se ha alcanzado el estado estacionario, la concentración sistémica del agonista o del agonista-antagonista opioide se puede medir con el tiempo, y se puede determinar una concentración máxima en estado estacionario ("C_{máx-ss}") y la concentración de estado estacionario mínima ("C_{mín-ss}") del agonista o el agonista-antagonista opioide.

En un aspecto, se administra a un sujeto una segunda forma de dosificación transdérmica, que comprende el mismo agonista opioide, un agonista-antagonista opioide o un profármaco de buprenorfina agonista-antagonista opioide y un antagonista opioide de la forma de dosificación transdérmica. La segunda forma de dosificación transdérmica puede cumplir con los requisitos reglamentarios para la bioequivalencia de la forma de dosificación transdérmica anterior.

En un aspecto adicional, se puede administrar al sujeto la segunda forma de dosificación transdérmica una vez después de lo cual se descarta. En un aspecto adicional, se mide la concentración sistémica del agonista opioide o del agonista-antagonista opioide resultante de la administración de la segunda forma de dosificación transdérmica con el tiempo y se miden la C_{máx}, T_{máx} y AUC resultantes de la administración de la segunda forma de dosificación transdérmica. La AUC puede calcularse a partir de 0 a 24 horas o desde 0 horas hasta el infinito. En un caso, la C_{máx}, T_{máx} y AUC del agonista opioide o el agonista-antagonista opioide de la segunda forma de dosificación transdérmica están entre aproximadamente 60% y 140% de la C_{máx}, T_{máx} y AUC del agonista opioide o del agonista-antagonista opioide de la primera forma de dosificación. En un ejemplo adicional, la C_{máx}, T_{máx} y AUC del agonista opioide o el agonista-antagonista opioide de la segunda forma de dosificación transdérmica están entre aproximadamente 80% y 125% de la C_{máx}, T_{máx} y AUC del agonista opioide o del agonista-antagonista opioide de la primera forma de dosificación.

En un aspecto adicional, se pueden administrar la segunda forma de dosificación transdérmica varias veces al sujeto, hasta que el agonista opioide o el antagonista opioide logra una concentración sistémica de estado estacionario. Después de que se ha alcanzado el estado estacionario, se puede medir la concentración sistémica del agonista o del agonista-antagonista opioide de la segunda forma de dosificación transdérmica con el tiempo, y se pueden determinar C_{máx-ss} y C_{mín-ss} del agonista o del agonista-antagonista opioide. En un caso, la C_{máx-ss} y C_{mín-ss} del agonista opioide o el agonista-antagonista opioide de la segunda forma de dosificación transdérmica están entre aproximadamente 60% y 140% de la C_{máx-ss} y C_{mín-ss} del agonista opioide o el agonista-antagonista opioide de la primera forma de dosificación. En otros ejemplos, la C_{máx-ss} y C_{mín-ss} del agonista opioide o el agonista-antagonista opioide de la segunda forma de dosificación transdérmica están entre aproximadamente 80% y 125% de la C_{máx-ss} y C_{mín-ss} del agonista opioide o el agonista-antagonista opioide de la primera forma de dosificación.

Formulaciones de parche

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento son adecuados para su uso en dispositivos de administración transdérmica tales como parches y similares. Por ejemplo, los compuestos y composiciones descritos en este documento son adecuados para su uso en un sistema de administración transdérmica modulado por la membrana. En este sistema, el depósito que contiene el compuesto que va a ser administrado en forma transdérmica al paciente se encapsula en un compartimiento poco profundo moldeado a partir de un soporte impermeable al fármaco y una membrana polimérica que controla la velocidad a través de la cual se administra el compuesto de una manera controlada. En un caso, la superficie externa de la membrana tiene una capa delgada adhesiva hipoalérgica de un polímero compatible con el fármaco (por ejemplo, de silicona o adhesivo de poliácrilato) que se aplica para lograr un contacto íntimo del sistema transdérmico con la piel.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son también adecuados para su uso en sistemas transdérmicos controlados adhesivos de difusión. En estas realizaciones, el depósito del fármaco (por

ejemplo, uno o más opioides) se formula dispersando directamente el fármaco (o fármacos) que va a ser administrado en un polímero adhesivo y después extender el adhesivo cargado de fármaco sobre una lámina plana de una membrana de soporte o capa de soporte impermeable al fármaco para formar una capa delgada de depósito de fármaco que tiene un espesor de entre aproximadamente 0,1 milésimas y aproximadamente 100 milésimas, tal como de aproximadamente 1 milésima de pulgada hasta aproximadamente 40 milésimas y aproximadamente 30 milésimas hasta aproximadamente 40 milésimas. Opcionalmente, en la parte superior de la capa de depósito de fármaco, se colocan capas adicionales de polímero adhesivo que controla la tasa no medicada de espesor constante para producir un sistema adhesivo de administración de fármaco controlado por difusión. También, se puede añadir opcionalmente, una segunda capa adhesiva que puede contener una sustancia farmacológica ya sea que sea administrada o no por vía transdérmica al sujeto.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son también adecuados para su uso en sistemas de tipo de dispersión de matriz. En estos sistemas, el depósito de fármaco se forma dispersando homogéneamente los fármacos en una matriz polimérica hidrofílica o lipofílica, y luego se moldea el polímero medicado en un disco medicado con un área superficial definida y espesor controlado. A continuación, se pega el disco sobre una placa base oclusiva en un compartimento fabricado a partir de un soporte impermeable al medicamento. El polímero adhesivo se extiende a lo largo de la circunferencia para formar una tira de borde adhesivo alrededor del disco medicado.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son también adecuados para su uso en sistemas de microdepósito. En estos sistemas, el depósito de medicamento se forma suspendiendo primero las partículas de fármaco en una solución acuosa de polímero soluble en agua y luego dispersándolo homogéneamente en un polímero lipofílico por fuerza mecánica de alto cizallamiento para formar un gran número de esferas microscópicas no lixiviables de depósitos de fármaco. Esta dispersión inestable se estabiliza rápidamente por entrecruzamiento inmediato, que produce un disco polimérico medicado con un área superficial constante y espesor fijo. Se produce un sistema terapéutico transdérmico en donde el disco medicado se coloca en el centro y rodeado por un borde adhesivo.

En cualquiera de los anteriores, los sistemas de administración transdérmica pueden comprender opcionalmente una o más capas, ya sea que contengan un opioide o no, que controlen la velocidad, que no controlen la velocidad, una capa de barrera y/o una película de membrana que controla la velocidad.

Las formulaciones de parche se pueden optimizar usando pruebas de difusión en piel humana *in vitro* antes de la selección de un número limitado de formulaciones de parche o composiciones de parche para las pruebas de estabilidad. En una realización, el fármaco y el adhesivo se formulan en una capa monolítica. El fármaco se puede mezclar con un adhesivo (por ejemplo de tipo silicona, disponible a través de Dow Corning y otros fabricantes) en un disolvente (por ejemplo, acetato de etilo). Esta mezcla de fármaco sería luego extrudida sobre una película de soporte poliestérica con un espesor uniforme, por ejemplo, de aproximadamente 100 micras o mayor con un aplicador de película húmeda de precisión. Se deja que el disolvente se evapore en un horno de secado y el "parche" resultante se recorta para adaptarse a la cámara de difusión donante de la celda. Se pueden elaborar diversas formulaciones hasta obtener las propiedades adhesivas y de velocidad de flujo en estado estacionario. Se pueden intentar diferentes adhesivos, así como la variación de la cantidad de adhesivo en la formulación (Nalluri, Milligan y colaboradores. 2005). Se han obtenido resultados adecuados elaborando parches monolíticos con DURO-TAK 387-2051, que es un adhesivo sensible a la presión no curado de acrilato-acetato de vinilo de la National Starch Chemical Company. Opcionalmente se pueden incorporar diferentes disolventes (por ejemplo, miristato de isopropilo, propilenglicol) en la formulación en un intento de optimizar la velocidad de suministro. Otras formas de realización de parches transdérmicos pueden incluir opcionalmente múltiples capas de adhesivo, capas múltiples de agonista opioide, agonista-antagonista opioide o profármacos de las múltiples capas anteriores de antagonista opioide o profármacos de antagonista opioide y múltiples capas de barrera.

Los parches de depósito se pueden hacer si parece, por ejemplo, que los medicamentos no son compatibles con una formulación de parche de matriz monolítica. En el sistema de depósito, el(los) ingrediente(s) activo(s) y cualquier excipiente pueden formularse en un gel y sellarlos entre una capa de liberación y un material de soporte impermeable, tal como poliéster u otro material adecuado conocido por una persona experta en la técnica. Se ha encontrado que las membranas de etil-acetato de vinilo con adhesivos acrílicos son adecuadas.

Se pueden preparar formulaciones de parche adhesivo que contienen diferentes cargas de agonistas o agonistas-antagonistas o profármacos opioides de los anteriores mediante el uso de adhesivos DURO-TAK (National Starch and Chemical Company, EE.UU.). Las cantidades apropiadas de adhesivo y de fármaco se pueden sonicar durante diez minutos, depositar sobre la cubierta desprendible (9742 Scotchpak, 3M, St. Paul, MN) con un aplicador de película húmeda (Paul N. Gardner Company, Inc., Pompano Beach, FL), fijado a un espesor de 40 milésimas, y mantenido a temperatura ambiente durante una hora y después a 70° C en un horno durante diez minutos (para remover cualquier disolvente residual). Los parches serían entonces cubiertos con una membrana de soporte (CoTran 9722, 3M, St. Paul, MN), Cortados en tamaños apropiados, y luego se pueden almacenar en un desecador para un estudio adicional.

Los adhesivos adicionales que son adecuadas para la preparación de formulaciones de parche y dispositivos de

administración transdérmica tales como parches incluyen poliisobutilenos, acrilatos, silicona, y combinaciones de los anteriores. Los adhesivos adicionales se pueden encontrar en la solicitud patente estadounidense No. 11/907.954, presentada el 18 de octubre de 2007, publicada como US 2009/017102 A1.

5 En un aspecto adicional, el parche transdérmico puede comprender opcionalmente una o más de una capa de agonista opioide, agonista-antagonista opioide, profármaco de buprenorfina agonista-antagonista opioide o antagonista opioide.

10 En un aspecto adicional, se puede utilizar uno o más profármacos de buprenorfina con o en lugar de buprenorfina en las composiciones farmacéuticas y parches descritos en este documento. En un aspecto adicional, se puede utilizar un profármaco de buprenorfina con o en lugar de buprenorfina en el método de administración de buprenorfina a un mamífero como se describe en el presente documento. En un aspecto adicional, se puede usar un profármaco de buprenorfina con o en lugar de buprenorfina en el método de tratamiento de una condición médica mediante la administración de la buprenorfina descrita en el presente documento, en donde las condiciones médicas se seleccionan del grupo que consiste en: dependencia de opiáceos, dependencia del alcohol, adicción a drogas múltiples, dolor, adicción a la cocaína, trastornos de la alimentación (por ejemplo, atracones de comida) y depresión resistente al tratamiento.

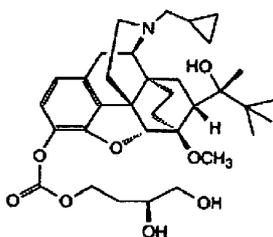
15 Formulación en aerosol

20 En otro aspecto, el agonista opioide o agonista-antagonista opioide (o profármaco de buprenorfina agonista-antagonista opioide) se puede administrar en forma transdérmica con un sistema en aerosol. El aerosol de dosis medida sería dispensado en una dosis terapéuticamente eficaz a la piel. El nivel de dosificación podría lograrse mediante la creación de un sistema de aerosol que cubre un área deseada de la piel. El agonista opioide (o profármaco del mismo) o agonista-antagonista opioide (o profármaco de buprenorfina agonista-antagonista opioide) se absorbería en la piel, formando un depósito dentro de la capa córnea de esta piel, y proporcionando un suministro sostenido del agonista opioide (o profármaco del mismo) o agonista-antagonista opioide (o profármaco del mismo). En otros aspectos, el aerosol de dosis medida puede contener alcoholes, fragancias, reforzadores químicos (reforzadores de penetración), plastificantes, emolientes, agua, agentes espesantes, modificadores del pH, rellenos y conservantes, así como otros excipientes adecuados.

Ejemplos

Ejemplo 1

30 Se elaboraron varias formulaciones en parche mediante los métodos descritos en el presente documento. Las formulaciones de parche de dos capas contenían una capa de naltrexona (NTX) o naloxona (NLX) que incorpora un polímero de etilcelulosa (EC)/hidroxipropil celulosa (HPC), una película polimérica de EC/HPC y una capa de buprenorfina o profármaco de buprenorfina (ALL00160). El profármaco de buprenorfina ALL00160 tiene la siguiente estructura:



35 La síntesis de ALL00160 se puede encontrar en la solicitud de patente estadounidense No. 13/079.744 presentada el 4 de abril de 2011 (publicación número US 2011/0245288 A1, publicada el 6 de octubre de 2011), que reivindica prioridad para la solicitud de patente provisional estadounidense No. 61/320.514, presentada el 2 de abril 2010 y la solicitud provisional estadounidense con serial No. 61/320.522, presentada el 2 de abril, 2010.

No se detectó antagonista en la piel o en la solución del depósito después de un análisis de difusión en la piel in vitro.

40 La relación de masa de la liberación de fármaco desde la formulación del parche transdérmico necesaria bajo las condiciones de abuso es 4:1 para BUP: NLX para imitar la relación del comprimido sublingual de naloxona/buprenorfina, sin embargo esta relación tiene que ser de 1:1 para BUP: NTX ya que la naltrexona es un antagonista opioide menos potente que NLX. Un total de 1-5mg de clorhidrato de naltrexona por comprimido de Embeda® (Pfizer/King Pharmaceuticals) es suficiente para prevenir el abuso a través de la absorción bucal o inyección. Las relaciones aquí se optimizan con base en la mayor potencia de buprenorfina que de morfina (Embeda). También es aceptable si las relaciones para BUP: NLX son menores de 4: 1, o menores a 1: 1 para BUP: NTX, ya que esto significa que más antagonista está disponible para bloquear los efectos agonistas de BUP. Con el fin de simular tres escenarios

5 diferentes de abuso se estudió la liberación del profármaco de buprenorfina (ALL00160) de los parches disuasivos del abuso en etanol, agua y regulador de fosfato de pH 6,5. Etanol y agua serían los disolventes típicos que los abusadores de fármacos utilizarían para disolver el contenido del parche con el fin de inyectar el opiato para lograr una elevación rápida. El regulador de fosfato de pH 6,5 estimula el escenario de abuso bucal cuando se mastica el parche para liberar rápidamente opiato de manera que sea absorbido desde la cavidad bucal.

10 En los estudios de liberación del parche, la proporción de liberación mejorada de buprenorfina: NLX en etanol fue de 1,3 - 1,8: 1 (la relación requerida para observar bloqueo de narcóticos es de 4:1 o menos). También se observaron resultados similares para naltrexona con una proporción de liberación de 0,5: 1 en etanol después de 30 min (la relación requerida es de 1:1 o menos). Del mismo modo, la proporción de liberación tanto de NLX como de NTX en agua estaba en el intervalo requerido.

En los estudios de laboratorio de estimulación por masticación (tampón fosfato, pH 6,5), la proporción de liberación de buprenorfina: NLX fue aproximadamente de 0,3: 1 en el lapso de 5 min y de 0,8 a 1,0: 1 para buprenorfina: NTX después de 3 min.

Preparación de una capa de antagonista opioide

15 Se emplearon HPC y EC en la preparación de esta capa. Se preparó una solución de polímero HPC mediante la disolución de 15% de polímero (Klucel®-EF, Hercules, Wilmington, DE) en etanol. Se elaboró una solución de EC al 15% mediante la disolución del polímero (N50, Hercules, Wilmington, DE) en cloroformo-metanol (8:2). Se mezclaron ambas soluciones de polímero en una combinación de 1: 9 (HPC: EC) con base el contenido total de polímero.

20 Se elaboró la capa de antagonista opioides que comprende clorhidrato de naltrexona (10% o 15%) o clorhidrato de naloxona (10%) y 20% de mezcla de polímeros EC/HPC en peso seco del parche mezclando el antagonista opioide y la solución del polímero EC/HPC con adhesivo 87-900A DURO-TAK® (National Starch and Chemical Company, EE.UU.) mediante agitación tipo vórtice y sonicación durante aproximadamente 15 min.

25 La capa de antagonista opioide compuesta de clorhidrato de naltrexona (13%) y 20% de mezcla polimérica EC/HPC en peso seco del parche se elaboró mezclando el antagonista opioide y la solución polimérica EC/HPC con 60% BIO-PSA 7-4302 y 40% de BIO-PSA 7-4202 (Dow Corning® 'Midland, MI) mediante agitación tipo vórtice y sonicación durante aproximadamente 15 min.

30 En una máquina aplicadora de película (EC-20, ChemInstruments Inc., Fairfield, OH), se depositaron las formulaciones sobre una cubierta desprendible (1022 ScotchPak^{MR}, 3M^{MR}, St. Paul, MN) con un aplicador de película húmeda (Paul N. Gardner Company Inc., Pompano Beach, FL), fijado con un espesor de 20 milésimas. La película fundida fue luego secada a temperatura ambiente en la campana de extracción durante 30 min y luego a 65-70°C en un horno durante 12 a 15 min para remover cualquier disolvente residual. Se cubrió luego el parche con una película de soporte (1109 ScotchPak^{MR}, 3M^{MR}, St. Paul, MN) y se almacenaron en una cabina desecante para un nuevo laminado con las otras capas.

Película polimérica

35 Se preparó y evaluó una membrana de EC que controla de velocidad incorporada en un polímero de HPC soluble en agua para el sistema de administración transdérmica resistente al abuso. Se utilizaron EC 15% (p/v) disuelto en cloroformo-metanol (8:2) y HPC al 15% (p/v) disuelto en etanol para preparar la película polimérica. Se utilizó polietilenglicol 400 al 40% p/p del polímero como un plastificante. Se mezclaron 80% de EC y 20% de HPC en peso de la composición junto con el plastificante mediante agitación tipo vórtice y sonicación durante aproximadamente 15 min.

40 Se fundió luego la mezcla sobre la cubierta desprendible 1022 ScotchPak^{MR} con un aplicador de película húmeda fijado con un espesor de 20 milésimas. Se secó durante la noche la película fundida en una campana de extracción a temperatura ambiente. La película seca se almacenó en una cabina desecante para un nuevo laminado con una capa de agonista opioide y una capa de antagonista opioide para formar un parche transdérmico.

Laminación del parche

45 Se laminó la capa antagonista opioide cargada con clorhidrato de naloxona (10%) o clorhidrato de naltrexona (10%, 13% o 15%) con la película polimérica de EC/HPC y la capa de agonista-antagonista opioide (que fue cargada con 5% o 7% de profármaco de buprenorfina o 5% de buprenorfina). Se colocó la película polimérica entre la capa de antagonista opioide y agonista o agonista-antagonista opioide (o profármaco de un agonista opioide o antagonista-agonista opioide) (Figura 1). Para el parche 13% NTX-EC/HPC, 5% BUP-F1, la capa de agonista-antagonista opioide contenía la formulación de buprenorfina. Para el parche 13% NTX-EC/HPC, 5% BUP-F2, la capa de agonista-antagonista opioide contenía la formulación del profármaco de buprenorfina. Se usó una capa adicional de adhesivo (acrílico 87-900A, 5 milésimas de espesor) en la formulación del parche 15% NTX-EC/HPC, 5% PD de BUP que se adhirió a la capa de 15% NTX-CE/HPC. El espesor de la capa de 5% PD de BUP fue 15 milésimas comparado con el espesor de 20 milésimas

utilizado para la capa de agonista-antagonista opioide en las formulaciones del parche.

Estudio de liberación del parche

5 Los estudios de liberación del parche in vitro se realizaron en etanol y en el agua para observar los perfiles de liberación de naloxona/naltrexona y buprenorfina/profármaco de buprenorfina. En resumen, se cortó un parche de 1 cm² y se lo colocó en 5 mL de etanol o agua y la liberación del fármaco se llevó a cabo en un agitador durante 30 min o 2 h. Se retiraron 100µL de muestra a intervalos de tiempo predeterminados y se diluyeron en 900 µL de acetonitrilo para análisis por HPLC. Los resultados se resumen en las Tablas 2, 5, 8, 11, 14, 17 y 20 (etanol) y en las Tablas 3, 6, 9, 12, 15, y 18 (agua).

Simulación in vitro de abuso de parches por masticación

10 Para simular el abuso de buprenorfina mediante masticación/exprimido del fármaco del parche, se colocó un parche de 1 cm² en 2 mL de regulador de fosfato 0,1 M (pH 6,5). Se usó un palo de teflón para presionar, exprimir y empujar el parche contra la pared interior de un vial de centelleo durante 5 min. Se tomaron 200 µL en intervalos de tiempo predeterminados y se mezclaron con 800 µL de acetonitrilo para análisis por HPLC. La relación de buprenorfina total y naloxona/ naltrexona se calculó y se resume en las Tablas 4, 7, 10, 13, 16 y 19.

15 Método analítico

Columna	Columna Brownlee [®] C ₁₈ fase reversa, Spheri 5 µm, (4,6 x 220 mm) con un guarda columna Brownlee [®] C ₁₈ fase reversa 7 µm (3.2 x 150 mm)
Fase móvil	90:10 acetonitrilo:0.1% acido trifluoroacético con 5% acetonitrilo, pH=3 con trietilamina
Velocidad de flujo	1.5 mL/min
Longitud de onda	210 nm
Volumen de inyección	100 µL (muestras de difusión and estándares respectivos) 20 µL (muestras de piel, muestras de parche, y estándares)
Tiempo de corrida	5 min
Tiempos de retención	naltrexona = 3 min naloxona = 3 min ALL00160 = 3,6 min buprenorfina = 4,2 min
Naltrexona (piel)	LOD in estándares de acetonitrilo es 0.173 µg/mL o 0,507 nmol/mL LOD para muestras de piel = 17,3 ng de NTX/mg de piel
Naloxona (piel)	LOD en estándares de ACN es 0,107 µg/mL o 0,327 nmol/mL LOD para muestras de piel = 10,7 ng de NLX/mg de piel
Naltrexona (fluido del receptor)	0,0346 µg/mL
Naloxona (fluido del receptor)	0,0215 µg/mL

Análisis de datos

5 La cantidad acumulada de fármaco recogido en el compartimiento receptor fue graficada en función del tiempo. El valor de flujo para un experimento dado se obtuvo a partir del gráfico de la pendiente de una porción del estado estacionario de la cantidad acumulada de fármaco permeada versus el tiempo. Se obtuvo el tiempo de retraso a partir de la gráfica del intercepto en x de la porción de estado estacionario de la cantidad acumulada de fármaco permeada vs el tiempo. Estos valores representan los datos como equivalentes totales de buprenorfina administrados en forma de buprenorfina y/o profármaco.

Resultados

10 Se controlaron los estudios de difusión *in vitro* durante 72 h. Los parámetros de permeación de formulaciones que comprenden naltrexona ([13% NTX-EC/HPC, 5% PD de BUP], [15% NTX-EC/HPC, 5% PD de BUP-15 milésimas y 20 milésimas], [10% NTX-película de EC/HPC, 7% PD de BUP] y [película de 13% NTX-película de EC/HPC, 5% BUP]) y naloxona (10% NLX- película de EC/HPC, 7% PD de BUP), incluyendo valores de flujo, tiempo de retraso, cantidad de fármaco en la piel y cantidad acumulada, se resumen en la Tabla 1. No se encontraron niveles detectables de NTX o NLX en las muestras de difusión o en las muestras de piel excepto en el parche 15% NTX-EC/ HPC, 5% PD de BUP-20 milésimas. NTX tenía difusión limitada del 15% de NTX sobre la capa de 20 milésimas de PD de BUP. Este nivel de permeación no es terapéuticamente significativo y por lo tanto no debe interferir con la terapia de opiáceos. Del mismo modo, el contenido en la piel fue muy baja una bajo lo que sugiere una baja exposición al antagonista opiáceo.

15 Los resultados de la liberación del fármaco *in vitro* del parche en etanol y agua se presentan en las Tablas 2, 5, 8, 11, 14, 17 y 20 (etanol) y las Tablas 3, 6, 9, 12, 15, y 18 (agua). Los resultados de la prueba de simulación de masticación se presentan en las Tablas 4, 7, 10, 13, 16 y 19. Debido al material de parche limitado para el 13% NTX-EC/HPC, 5% BUP-F2, no se realizó el ensayo del parche en agua o regulador de fosfato 0,1 M.

20 Tablas

Tabla 1. Parámetros de permeación de naltrexona/naloxona a través de piel humana *in vitro* del parche

Parche	Flujo (nmol/cm ² /h)	Tiempo de retraso (h)	Fármaco en la piel (μmol/g)	Cantidad acumulada (nmol)	n
Naltrexona y profármaco Buprenorfina					
15% NTX-película de EC/HPC, 5% PD de BUP-15 milésimas	0	ND*	0	0	2
15% NTX-película de EC/HPC, 5% PD de BUP-20 milésimas	0,06 ± 0,003	40,75 ± 10,45	0,04 ± 0,05	3,86 ± 1,85	4
Naltrexona y profármaco Buprenorfina					
10% NTX-película de EC/HPC, 7% PD de BUP	0	ND	0	0	3
Naloxona y profármaco Buprenorfina					
10% NLX-película de EC/HPC, 7% PD de BUP	0	ND	0	0	3
Formulación de Naltrexona y Buprenorfina					
13% NTX-película de EC/HPC, 5% BUP-F1	0	ND	NA**	0	4

Parche	Flujo (nmol/cm ² /h)	Tiempo de retraso (h)	Fármaco en la piel (µmol/g)	Cantidad acumulada (nmol)	n
13% NTX-película de EC/HPC, 5% BUP-F2	0	ND	NA	0	4

*ND = no determinado; **NA = no disponible

13% película naltrexona-película de EC/HPC, 5% profármaco de buprenorfina

Tabla 2. Proporción de liberación de buprenorfina total: naltrexona del parche (13% NTX- película de EC/HPC, 5% PD de BUP) en etanol (véase también la Figura 5)

Tiempo (min)	Proporción en etanol (BUP:NTX total)	NTX en etanol (mg/cm ²)	BUP en etanol (mg/cm ²)
5	7,60	0,10	0,79
10	3,80	0,23	0,87
15	0,94	0,91	0,85
30	0,80	1,16	0,93

Tabla 2a. Proporción de liberación de buprenorfina total: naltrexona del parche (13% NTX-película EC/HPC, 5% PD de BUP) en etanol

Tiempo (min)	Cantidad de BUP liberada (µg)	Porcentaje de BUP liberada (%)	Cantidad de NTX liberada (µg)	Porcentaje de NTX liberada (%)	Proporción en etanol (BUP:NTX total)
5	394,3	56,3	51,9	10,4	7,60
10	433,5	61,2	114,1	22,8	3,80
15	424,9	60,7	452,8	90,6	0,94
30	463,2	66,2	578,0	100	0,80

Tabla 3. Proporción de liberación de buprenorfina:naltrexona total del parche (13% NTX-película de EC/HPC, 5% PD de BUP) en agua (véase también la figura 6)

Tiempo (min)	Proporción en agua (BUP:NTX total)	NTX en agua (mg/cm ²)	BUP en agua (mg/cm ²)
5	0,13	0,26	0,034
10	0,16	0,29	0,045
15	0,12	0,36	0,043
30	0,09	0,61	0,057

Tabla 3a. Proporción de liberación de buprenorfina:naltrexona total del parche (13% NTX-película de EC/HPC, 5% PD de BUP) en agua

Tiempo (min)	Cantidad de BUP liberada (µg)	Porcentaje of BUP liberada (%)	Cantidad de NTX liberada (mg)	Porcentaje de NTX liberada (%)	Proporción en agua (BUP:NTX total)
5	16,9	0,7	129,3	25,9	0,13
10	22,4	1,4	142,5	28,5	0,16
15	21,5	2,1	179,0	35,8	0,12
30	28,4	4,3	305,3	61,1	0,09

Tabla 4. Proporción de liberación de la buprenorfina:naltrexona total del parche(13% NTX-película de EC/HPC, 5% PD de BUP) en regulador de fosfato 0,1 M (pH 6,5)

Tiempo (min)	Proporción en regulador de fosfato (BUP:NTX total)	NTX en regulador de fosfato (mg/cm ²)	BUP en regulador de fosfato (mg/cm ²)
1	1,22	0,11	0,13
3	0,80	0,23	0,19
5	0,63	0,33	0,21

Tabla 4a. Proporción de liberación de buprenorfina:naltrexona total del parche(13% NTX-película de EC/HPC, 5% PD de BUP) en regulador de fosfato 0,1 M (pH 6,5)

Tiempo (min)	Cantidad de BUP liberada (µg)	Porcentaje de BUP liberada (%)	Cantidad de NTX liberada (µg)	Porcentaje de NTX liberada (%)	Proporción en regulador de fosfato (BUP:NTX total)
1	134,4	19,2	109,7	21,9	1,22
3	185,8	26,5	233,2	46,6	0,80
5	212,2	30,3	337,6	67,5	0,63

Capa adhesiva con placebo, el 15% naltrexona-película de EC/HPC, 5% profármaco de buprenorfina

Tabla 5. Proporción de liberación de buprenorfina:naltrexona total del parche(capa adhesiva con placebo, 15% de NTX-película de EC/HPC, 5% PD de BUP-15 milésimas de espesor) en etanol

Tiempo (min)	Cantidad de BUP liberada (µg)	Porcentaje de BUP liberada (%)	Cantidad de NTX liberada (µg)	Porcentaje de NTX liberada (%)	Proporción en etanol (BUP:NTX total)
10	844,0	100	332,4	22,2	2,54
15	868,5	100	589,5	39,3	1,47
30	819,9	100	1528,6	101,9	0,54

Tabla 6. Proporción de liberación de buprenorfina:naltrexona total del parche(capa adhesiva con placebo, 15% NTX-
película de EC/HPC, 5% PD de BUP-15 milésimas de espesor) en agua

Tiempo (min)	Cantidad de BUP liberada (µg)	Porcentaje de BUP liberada (%)	Cantidad de NTX liberada (µg)	Porcentaje de NTX liberada %	Proporción en agua (BUP:NTX total)
10	17,0	2,4	23,0	1,5	0,74
20	19,7	2,8	24,5	1,6	0,81
30	28,0	4,0	25,7	1,7	1,10

Tabla 7. Proporción de liberación de buprenorfina:naltrexona total del parche(capa adhesiva con placebo, 15% NTX-
película de EC/HPC, 5% PD de BUP-15 milésimas de espesor) en regulador de fosfato 0,1 M (pH 6,5)

Tiempo (min)	Cantidad de BUP liberada (µg)	Porcentaje de BUP liberada (%)	Cantidad de NTX liberada (µg)	Porcentaje de NTX liberada (%)	Proporción en regulador de fosfato (BUP:NTX total)
1	66,4	9,5	21,6	1,4	3,08
3	100,2	14,3	46,2	3,1	2,17
5	128,5	18,4	143,7	9,6	0,89

Tabla 8. Proporción de liberación de buprenorfina:naltrexona total del parche(capa adhesiva con placebo, 15% NTX-
película de EC/HPC, 5% PD de BUP-20 milésimas de espesor) en etanol

Tiempo (min)	Concentración de NTX (µg/mL)	ALL00160 (µg/mL)	BUP (µg/mL)	Total BUP (µg/mL)	Proporción en etanol (BUP:NTX total)
5	2,25	6,86	0,42	7,28	3,23
10	3,69	10,02	0,40	10,42	2,82
15	5,47	13,70	0,42	14,12	2,58
30	26,26	24,18	0,43	24,62	0,94

Tabla 8a. Proporción de liberación de buprenorfina:naltrexona total del parche(capa adhesiva con placebo, 15% NTX-
película de EC/HPC, 5% PD de BUP-20 milésimas de espesor) en etanol

Tiempo (min)	Cantidad de BUP liberada (µg)	Porcentaje de BUP liberada (%)	Cantidad de NTX liberada (µg)	Porcentaje de NTX liberada (%)	Proporción en etanol (BUP:NTX total)
5	364,2	24,3	112,6	7,5	3,23
10	521,2	34,7	184,6	12,3	2,82
15	705,8	47,1	273,4	18,2	2,58
30	1230,8	82,1	1312,9	87,5	0,94

Tabla 9. Proporción de liberación de buprenorfina:naltrexona total del parche(capa adhesiva con placebo, 15% NTX-película de EC/HPC, 5% PD de BUP-20 milésimas de espesor) en agua

Tiempo (min)	Concentración de NTX (µg/mL)	Concentración total de BUP (µg/mL)	Proporción en agua (BUP:NTX total)
10	0,43	0,25	0,58
20	0,47	0,30	0,63
30	0,45	0,30	0,66
60	0,52	0,32	0,61
90	0,58	0,33	0,56
120	0,56	0,28	0,51

Tabla 9a. Proporción de liberación de buprenorfina:naltrexona total del parche(capa adhesiva con placebo, 15% NTX-película de EC/HPC, 5% PD de BUP-20 milésimas de espesor) en agua

Tiempo (min)	Cantidad de BUP liberada (µg)	Porcentaje de BUP liberada (%)	Cantidad de NTX liberada (µg)	Porcentaje de NTX liberada (%)	Proporción en agua (BUP:NTX total)
10	12,3	0,8	21,3	1,4	0,58
20	14,9	1,0	23,6	1,6	0,63
30	15,0	1,0	22,6	1,5	0,66
60	16,0	1,1	26,1	1,7	0,61
90	16,4	1,1	29,1	1,9	0,56
120	14,2	0,9	28,0	1,9	0,51

Tabla 10. Proporción de liberación de buprenorfina:naltrexona total del parche(capa adhesiva con placebo, 15% NTX-película de EC/HPC, 5% PD de BUP-20 milésimas de espesor) en regulador de fosfato 0,1 M (pH 6,5)

Tiempo (min)	Concentración de NTX (µg/mL)	Concentración total de BUP (µg/mL)	Proporción en regulador de fosfato (BUP:NTX total)
1	1,36	1,16	0,85
3	6,43	4,01	0,62
5	11,95	5,81	0,49

Tabla 10a. Proporción de liberación de buprenorfina:naltrexona total del parche(capa adhesiva con placebo, 15% NTX-película de EC/HPC, 5% PD de BUP-20 milésimas de espesor) en regulador de fosfato 0,1 M (pH 6,5)

ES 2 592 277 T3

Tiempo (min)	Cantidad de BUP liberada (µg)	Porcentaje de BUP liberada (%)	Cantidad de NTX liberada (µg)	Porcentaje de NTX liberada (%)	Proporción en regulador de fosfato (BUP:NTX total)
1	23,2	1,5	27,2	1,8	0,85
3	80,1	5,3	128,6	8,6	0,62
5	116,2	7,7	238,9	15,9	0,49

10% Naltrexona-película de EC/HPC, 7% profármaco de buprenorfina

Tabla 11. Proporción de liberación de buprenorfina:naltrexona total del parche(10% NTX-película de EC/HPC, 7% PD de BUP) en etanol

Tiempo (min)	Cantidad de BUP liberada (µg)	Porcentaje de BUP liberada (%)	Cantidad de NTX liberada (µg)	Porcentaje de NTX liberada (%)	Proporción en etanol (BUP:NTX total)
10	280,1	18,7	45,2	4,5	6,20
20	386,1	25,7	75,3	7,5	5,12
30	394,6	26,3	92,8	9,3	4,25
60	983,5	65,6	310,3	31,0	3,17
90	1025,7	68,4	442,9	44,3	2,32
120	1070,9	71,4	684,1	68,4	1,62

Tabla 12. Proporción de liberación de buprenorfina:naltrexona total del parche (10% NTX-película de EC/HPC, 7% PD de BUP) en agua

Tiempo (min)	Cantidad de BUP liberada (µg)	Porcentaje de BUP liberada (%)	Cantidad de NTX liberada (µg)	Porcentaje de NTX liberada (%)	Proporción en agua (BUP:NTX total)
20	15,5	1,0	28,3	2,8	0,56
30	24,6	1,6	35,8	3,6	0,70
60	36,8	2,5	33,7	3,4	1,15
90	56,9	3,8	44,5	4,5	1,30
120	66,7	4,4	43,0	4,3	1,60

Tabla 13. Proporción de liberación de buprenorfina:naltrexona total del parche(10% NTX-película de EC/HPC, 7% PD de BUP) en regulador de fosfato 0,1 M (pH 6,5)

Tiempo (min)	Cantidad de BUP liberada (µg)	Porcentaje de BUP liberada (%)	Cantidad de NTX liberada (µg)	Porcentaje de NTX liberada (%)	Proporción en regulador de fosfato (BUP:NTX total)
1	127,9	8,5	75,5	7,6	1,92

Tiempo (min)	Cantidad de BUP liberada (µg)	Porcentaje de BUP liberada (%)	Cantidad de NTX liberada (µg)	Porcentaje de NTX liberada (%)	Proporción en regulador de fosfato (BUP:NTX total)
3	277,1	18,5	279,0	27,9	0,98
5	408,6	27,2	567,5	56,8	0,73

10% Naloxona-película de EC/HPC, 7% profármaco de buprenorfina

Tabla 14. Proporción de liberación de buprenorfina:naloxona total del parche (10% NLX-película de EC/HPC, 7% PD de BUP) en etanol (véase también la Figura 7)

Tiempo (min)	Proporción en etanol (BUP:NLX total)	NLX en etanol (mg/cm ²)	BUP en etanol (mg/cm ²)
10	2,58	0,10	0,22
20	2,82	0,12	0,33
30	2,81	0,18	0,50
60	2,80	0,60	1,68
90	2,15	0,93	1,95
120	1,59	1,41	2,17

Tabla 14a. proporción de liberación de buprenorfina:naloxona total del parche (10% NLX-película de EC/HPC, 7% PD de BUP) en etanol

Tiempo (min)	Cantidad de BUP liberada (µg)	Porcentaje de BUP liberada (%)	Cantidad de NLX liberada (µg)	Porcentaje de NLX liberada (%)	Proporción en etanol (BUP:NLX total)
10	110,3	7,4	42,6	4,3	2,58
20	169,8	11,3	60,1	6,0	2,82
30	248,4	16,6	88,5	8,9	2,81
60	837,1	55,8	298,8	29,9	2,80
90	974,4	65,0	465,0	46,5	2,15
120	1082,0	72,1	702,5	70,3	1,59

Tabla 15. Proporción de liberación de buprenorfina:naloxona total del parche (10% NLX-película de EC/HPC, 7% PD de BUP) en agua (véase también la Figura 8)

Tiempo (min)	Proporción en agua (BUP:NLX total)	NLX en agua (mg/cm ²)	BUP en agua (mg/cm ²)
10	0	0,052	0,0
20	0,14	0,067	0,011

ES 2 592 277 T3

30	0,28	0,062	0,017
60	0,54	0,093	0,050
90	0,74	0,097	0,072
120	0,79	0,12	0,087

Tabla 15a. Proporción de liberación de buprenorfina:naloxona total del parche (10% NLX-película de EC/HPC, 7% PD de BUP) en agua

Tiempo (min)	Cantidad de BUP liberada (µg)	Porcentaje de BUP liberada (%)	Cantidad de NLX liberada (µg)	Porcentaje de NLX liberada (%)	Proporción en agua (BUP:NLX total)
10	0	0	25,8	2,6	0
20	5,3	0,4	33,4	3,3	0,14
30	8,4	0,6	30,7	3,1	0,28
60	24,6	1,6	46,9	4,7	0,54
90	35,9	2,4	48,1	4,8	0,74
120	43,6	2,9	54,9	5,5	0,79

Tabla 16. Proporción de liberación de buprenorfina:naloxona total del parche (10% NLX-película de EC/HPC, 7% PD de BUP) en regulador de fosfato 0,1 M (pH 6,5)

Tiempo (min)	Proporción en regulador de fosfato (BUP:NLX total)	NLX en regulador de fosfato (mg/cm ²)	BUP en regulador de fosfato (mg/cm ²)
1	0,35	0,43	0,14
3	0,37	0,87	0,31
5	0,30	1,3	0,40

Tabla 16a. Proporción de liberación de buprenorfina:naloxona total del parche (10% NLX-película de EC/HPC, 7% PD de BUP) en regulador de fosfato 0,1 M (pH 6,5)

Tiempo (min)	Cantidad de BUP liberada (µg)	Porcentaje de BUP liberada (%)	Cantidad de NLX liberada (pg)	Porcentaje de NLX liberada (%)	Proporción en regulador de fosfato (BUP:NLX total)
1	137,7	9,2	424,7	42,5	0,35
3	310,3	20,7	865,6	86,6	0,37
5	393,5	26,2	1303,7	130,4	0,30

13% Naltrexona-película de EC/HPC, 5% buprenorfina

Tabla 17. Proporción de liberación de buprenorfina:naltrexona del parche (13% NTX-película de EC/HPC, 5% BUP-F1) en etanol

Tiempo (min)	Cantidad de BUP liberada	Porcentaje de BUP liberada (%)	Cantidad de NTX liberada (µg)	Porcentaje de NTX liberada (%)	Proporción en etanol (BUP:NTX total)
5	503,7	72,0	187,3	14,4	2,69
10	523,9	74,8	660,1	50,8	0,79
15	520,4	74,3	684,9	52,7	0,76
30	552,3	78,9	760,7	58,5	0,73

Tabla 18. Proporción de liberación de buprenorfina:naltrexona del parche (13% NTX-película de EC/HPC, 5% BUP-F1) en agua

Tiempo (min)	Cantidad de BUP liberada (µg)	Porcentaje de BUP liberada (%)	Cantidad de NTX liberada (µg)	Porcentaje de NTX liberada (%)	Proporción en agua (BUP:NTX total)
5	74,5	10,6	44,1	3,4	1,69
10	85,9	12,3	50,7	3,9	1,69
20	97,7	14,0	62,4	4,8	1,57
30	120,5	17,2	80,6	6,2	1,49
60	99,7	14,2	92,4	7,1	1,08
90	140,4	20,1	140,8	10,8	1,00
120	770,2	110,0	835,4	64,3	0,92

Tabla 19. Proporción de liberación de buprenorfina:naltrexona del parche (13% NTX-película de EC/HPC, 5% BUP-F1) en regulador de fosfato 0,1 M (pH 6,5)

Tiempo (min)	Cantidad de BUP liberada (µg)	Porcentaje de BUP liberada (%)	Cantidad de NTX liberada (µg)	Porcentaje de NTX liberada (%)	Proporción en regulador de fosfato (BUP:NTX total)
1	125,2	17,9	37,2	2,9	3,36
3	130,2	18,6	91,5	7,0	1,42
5	193,8	27,7	205,8	15,8	0,94

Tabla 20. Proporción de liberación de buprenorfina:naltrexona del parche (13% NTX-película de EC/HPC, 5% BUP-F2) en etanol

Tiempo (min)	Cantidad de BUP liberada (µg)	Porcentaje de BUP liberada (%)	Cantidad de NTX liberada (µg)	Porcentaje de NTX liberada (%)	Proporción en etanol (BUP:NTX)
--------------	-------------------------------	--------------------------------	-------------------------------	--------------------------------	--------------------------------

					total)
5	218,7	31,2	56,1	4,3	3,90
10	301,8	43,1	128,0	9,8	2,36
15	379,9	54,3	191,0	14,7	1,99
30	400,2	57,2	397,9	30,6	1,01

Ejemplo 2

5 La cinética de liberación en etanol de un sistema de parche de dos capas que contiene 5% de naltrexona y una capa adhesiva con placebo separada ya sea por una película polimérica de acetato de vinilo-etileno (EVA) (3M^{MR} Cotran^{MR} 9728) o de hidroxipropilcelulosa preparada (HPC). La Tabla 21 y la Figura 9 muestran la liberación de naltrexona del parche de dos capas de EVA y HPC.

Tabla 21. Liberación de naltrexona de un parche de dos capas en etanol

Tiempo	Liberación de NTX en Etanol de película de EVA (mg/cm ²)	Liberación de NTX en Etanol de película de HPC (mg/cm ²)
10	0,014	0,02
30	0,022	0,062
60	0,032	0,127
90	0,043	0,17
120	0,051	0,17

10 El uso de los términos "un" y "uno, una" y "el, la" y referencias similares en el contexto de esta divulgación (especialmente en el contexto de las reivindicaciones siguientes) se entiende que cubren tanto al singular como al plural, a menos que se indique lo contrario en este documento o se contradiga claramente por el contexto. Todos los métodos descritos en este documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en este documento o bien se contradiga claramente por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o ejemplos de expresión (por ejemplo, tal como, preferido, preferiblemente) proporcionados en el presente documento, pretende únicamente ilustrar adicionalmente el contenido de la divulgación y no posee una limitación en el alcance de las reivindicaciones. Ninguna expresión en la especificación debe interpretarse como indicadora de algún elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la presente divulgación.

20 Se describen en el presente documento realizaciones alternativas de la descripción reivindicada, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para la realización de la invención reivindicada. De éstas, las variaciones de las realizaciones divulgadas serán evidentes para los expertos en la técnica al leer la descripción anterior. Los inventores esperan que los expertos empleen tales variaciones como apropiadas (por ejemplo, alterando o combinando características o realizaciones), y los inventores pretenden que la invención pueda ser realizada de otra manera que como la específicamente descrita en el presente documento.

25 De acuerdo con ello, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia que se expone en las reivindicaciones adjuntas a la misma según lo permitido por la ley aplicable. Por otra parte, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las variaciones posibles de las mismas está abarcada por la invención a menos que se indique lo contrario en este documento o bien se contradiga claramente por el contexto.

30 El uso de valores numéricos individuales se expresa como aproximaciones como si los valores estuvieran precedidos por la palabra "aproximado" o "aproximadamente". Del mismo modo, los valores numéricos en los diversos intervalos especificados en esta solicitud, a menos que se indique expresamente lo contrario, se expresan como aproximaciones como si los valores mínimos y máximos dentro de los intervalos indicados estuvieran precedidos ambos por la palabra

5 "aproximado" o "aproximadamente". De esta manera, las variaciones por encima y por debajo de los intervalos indicados pueden ser utilizadas para lograr sustancialmente los mismos resultados que los valores dentro de los intervalos. Tal como se usa en el presente documento, los términos "aproximado" y "aproximadamente" cuando se hace referencia a un valor numérico tendrá su significado simple y ordinario para una persona ordinariamente capacitada en la técnica con la cual la materia divulgada está más directamente relacionada o la técnica relevante para el intervalo o elemento en cuestión. La cantidad en que se amplía a partir del límite numérico estricto depende de muchos factores. Por ejemplo, algunos de los factores que pueden considerarse incluyen la criticidad del elemento y/o el efecto de una que una cantidad de variación dada tendrá sobre el rendimiento de la materia reivindicada, así como otras consideraciones conocidas por aquellos expertos en la técnica. Tal como se usa en este documento, el uso de diferentes cantidades de dígitos significativos para diferentes valores numéricos no pretende limitar cómo el uso de las palabras "aproximado" o "aproximadamente" servirán para ampliar un valor o intervalo numérico particular. Por lo tanto, como regla general, "aproximado" o "aproximadamente" amplían el valor numérico. También, la divulgación de los intervalos, se piensa como un intervalo continuo que incluye cada valor entre los valores mínimo y máximo, más la ampliación del intervalo obtenida por el uso del término "aproximado" o "aproximadamente". Por lo tanto, la mención de intervalos de valores en el presente documento está meramente destinado a servir como un método abreviado de referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en este documento, y cada valor separado se incorpora en la especificación como si fuera mencionado individualmente en el presente documento.

20 Se debe entender que cualquier intervalo, proporciones e intervalos de proporciones que se pueden formar por, o derivar de cualquiera de los datos divulgados en el presente documento representan formas de realizaciones adicionales de la presente divulgación y se incluyen como parte de la divulgación como se establece explícitamente. Esto incluye los intervalos que pueden formarse que incluyen o no un límite finito superior y/o inferior. Por consiguiente, una persona ordinariamente capacitada en la técnica más estrechamente relacionada con un intervalo particular, proporción o intervalo de proporciones se dará cuenta que tales valores pueden derivarse en forma no ambigua de los datos presentados en este documento.

Reivindicaciones

1. Un parche resistente al abuso para administración por vía transdérmica de un opioide a un sujeto, que comprende:

(a) una capa de soporte;

5 (b) una primera capa subyacente a la capa de soporte, comprendiendo la primera capa: un antagonista opioide; en donde la capa de soporte es sustancialmente impermeable al antagonista opioide de la primera capa;

(c) una segunda capa subyacente a la primera capa, comprendiendo la segunda capa:

(i) un opioide seleccionado del grupo que consiste en: un agonista opioide, un agonista-antagonista opioide y un profármaco de un agonista-antagonista opioide que es un profármaco de buprenorfina;

(ii) un adhesivo sensible a la presión;

10 y

(d) una capa de barrera situada entre la primera y segunda capa, comprendiendo la capa de barrera: un material polimérico insoluble en agua y un polímero soluble en agua;

en donde la proporción de liberación está entre 1:60 y 60:1 después de que el parche ha sido colocado en etanol, agua o un regulador de fosfato con un pH de 6,5 durante más de 30 segundos;

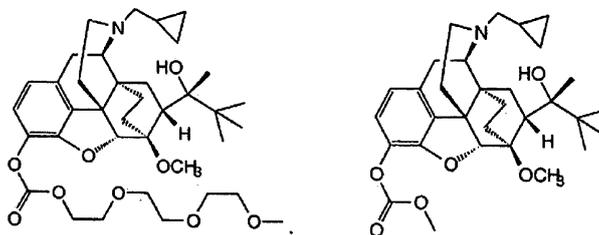
15 en donde el agonista opioide se selecciona del grupo que consiste en: alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, beclitramida, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levometadilo, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaverina, fenadoxona, fenomorfono, fenazocina, fenoperidina, piminodina, pirtramida, proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tilidina y tramadol introducen un espacio o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o

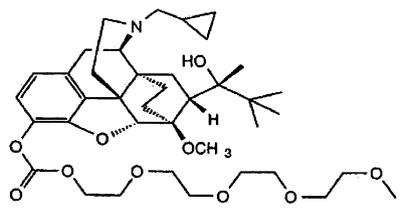
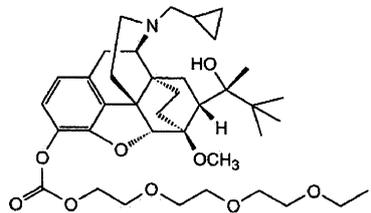
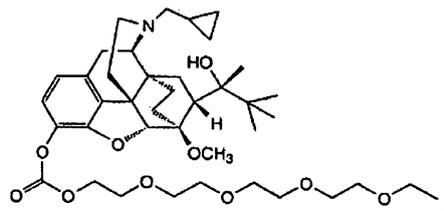
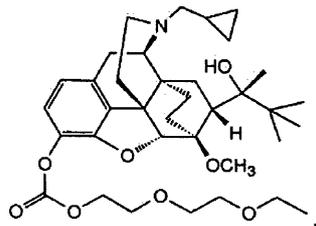
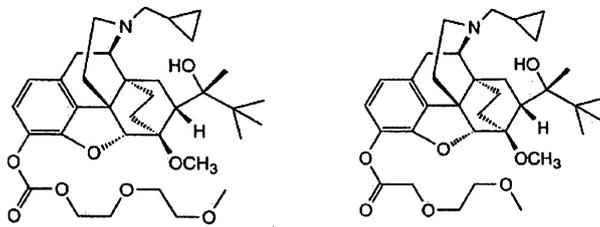
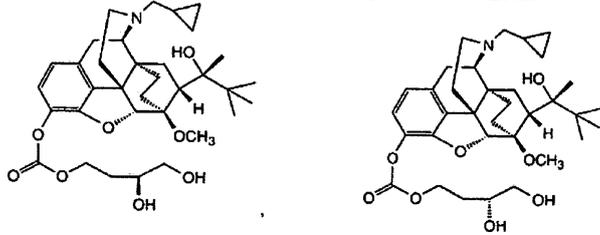
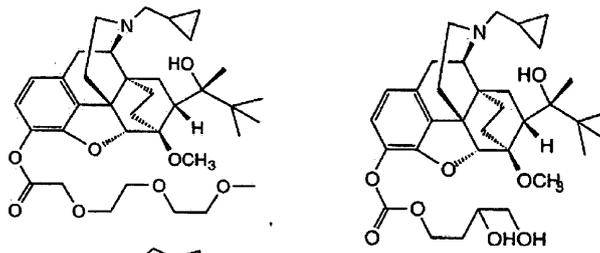
20

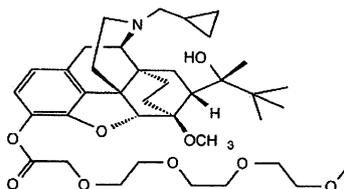
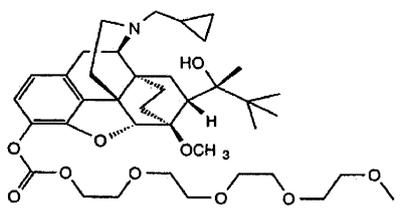
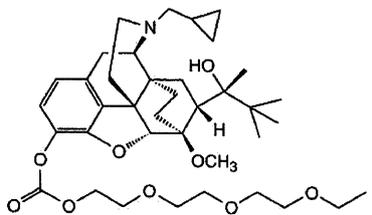
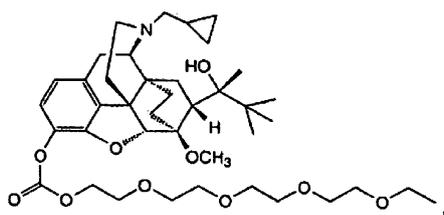
en donde el agonista-antagonista opioide se selecciona del grupo que consiste en:

25 buprenorfina, butorfanol, dezocina, meptazinol, nalbufina, nalorfina y pentazocina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o

en donde el profármaco agonista-antagonista opioide es un profármaco de buprenorfina seleccionado del grupo que consiste en:







5 y sales de los anteriores.

10 4. El parche transdérmico resistente al abuso de la reivindicación 1, en donde el material polimérico insoluble en agua se selecciona del grupo que consiste de etilcelulosa, derivados de celulosa, ésteres de celulosa, copolímero de etileno-acetato de vinilo, poliolefinas, polietileno, polietileno de baja densidad, polietileno de densidad media, polietileno de alta densidad, polipropileno, copolímeros de etileno-propileno, polímeros de estireno, poliestireno, polímeros de vinilo, acetato de polivinilo, polímeros acrílicos, copolímero de etileno-metil acrilato, polimetil acrilato, polietil acrilato, copolímero de etileno-ácido acrílico, copolímero de etileno-acrilato de etilo, homopolímeros de ácido acrílico, copolímeros de ácido acrílico, metacrilato de metilo, ésteres de ácido metil acrílico con grupos de amonio cuaternario y combinaciones de los anteriores y

15 en donde el polímero soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en: derivados de celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, goma de celulosa, carboximetil hidroxietilcelulosa sódica, metil hidroxietilcelulosa, carboxialquilcelulosas, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, óxido de polietileno, polisacáridos, dextrano, ácido polisiálico, almidón de maíz, agar, agarosa, alginatos, gomas de xantano, heparina, quitina, quitosano, alcohol polivinílico, polietilenglicol, polioxazolona, poli acrilolmorfolina y combinaciones de los anteriores.

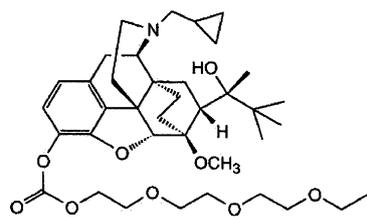
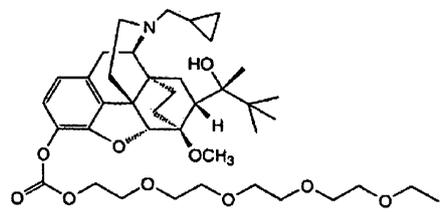
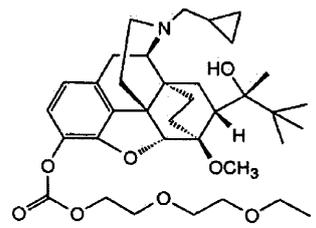
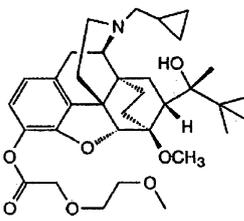
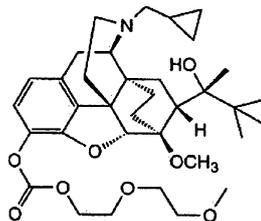
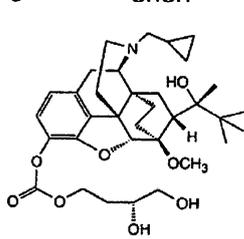
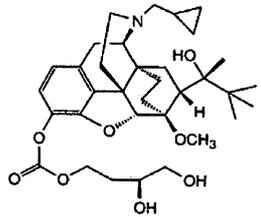
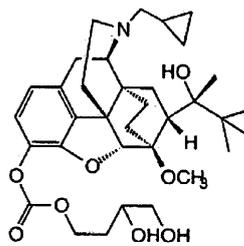
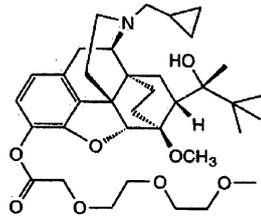
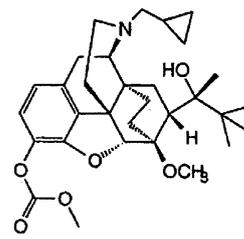
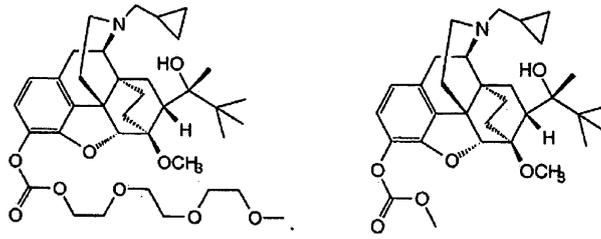
20 5. El parche transdérmico resistente al abuso de la reivindicación 1, en donde el material polimérico insoluble en agua es etilcelulosa.

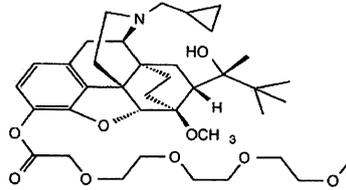
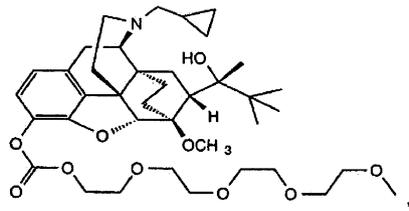
6. El parche transdérmico resistente al abuso de la reivindicación 1, en donde el polímero soluble en agua es hidroxipropilcelulosa.

7. El parche transdérmico resistente al abuso de la reivindicación 1, en donde la primera capa comprende además:

25 (a) opcionalmente, un material polimérico insoluble en agua seleccionado del grupo que consiste en: etilcelulosa, derivados de celulosa, ésteres de celulosa, copolímero de etileno-acetato de vinilo, poliolefinas, polietileno, polietileno de baja densidad, polietileno de densidad media, polietileno de alta densidad, polipropileno, copolímeros de etileno-propileno, polímeros de estireno, poliestireno, polímeros de vinilo, acetato de polivinilo, polímeros acrílicos, copolímero de etileno-metil acrilato, polimetil acrilato, polietil acrilato, copolímero de etileno-ácido acrílico, copolímero de etileno-

- acrilato de etilo, homopolímeros de ácido acrílico, copolímeros de ácido acrílico, metacrilato de metilo, ésteres de ácido metil acrílico con grupos de amonio cuaternario y combinaciones de los anteriores, y
- 5 (b) opcionalmente, un polímero soluble en agua seleccionado del grupo que consiste en: derivados de celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, goma de celulosa, carboximetil hidroxietilcelulosa sódica, metil hidroxietilcelulosa, carboxialquilcelulosas, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, óxido de polietileno, polisacáridos, dextrano, ácido polisiálico, almidón de maíz, agar, agarosa, alginatos, gomas de xantano, heparina, quitina, quitosano, alcohol polivinílico, polietilenglicol, polioxazolina, poli acrilolmorfolina y combinaciones de los anteriores.
- 10 8. El parche transdérmico resistente al abuso de la reivindicación 1, en donde el antagonista opioide es naltrexona y el opioide es buprenorfina o profármaco de buprenorfina como en la reivindicación 1 y en donde la proporción de liberación esta entre 1:1 y 0,01:1; o en donde el antagonista opioide es naloxona y el opioide es buprenorfina o profármaco de buprenorfina como en la reivindicación 1 y en donde la proporción de liberación esta entre 4:1 y 0,01:1.
- 15 9. Un opioide para uso en el tratamiento de la dependencia de opioides dependencia de alcohol, adicción a múltiples drogas, dolor, adicción a la cocaína, trastornos de alimentación y depresión resistente a tratamiento, en donde dicho opioide es para ser administrado en forma transdérmica a un sujeto por medio de un parche resistente al abuso de la reivindicación 1, en donde dicho opioide es un agonista opioide, un agonista-antagonista opioide o un profármaco de buprenorfina enumerado en la reivindicación 1.
- 20 10. Un método de elaboración de un parche transdérmico resistente al abuso para administración de un opioide a un sujeto que comprende las etapas de:
- (a) aplicar una primera capa a un sustrato que comprende una capa de soporte, comprendiendo la capa: un antagonista opioide;
- (b) aplicar una capa de barrera a la primera capa comprendiendo la capa de barrera: un material polimérico insoluble en agua y un polímero soluble en agua; y
- (c) aplicar una segunda capa a la capa de barrera, comprendiendo la segunda capa:
- 25 (i) un opioide seleccionado del grupo que consiste en: un agonista opioide, un agonista-antagonista opioide y un profármaco de un agonista-antagonista opioide que es un profármaco de buprenorfina; y
- (ii) un adhesivo sensible a la presión;
- en donde la proporción de liberación está entre 1:60 y 60:1 después de que el parche ha sido colocado en etanol, agua o un regulador de fosfato con un pH de 6,5 durante más de 30 segundos;
- 30 en donde el agonista opioide se selecciona del grupo que consiste en: alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levometadilo, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaverina, fenadoxona, fenomorfo, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tilidina y tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
- 35 en donde el agonista-antagonista opioide se selecciona del grupo que consiste en:
- 40 buprenorfina, butorfanol, dezocina, meptazinol, nalbufina y pentazocina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o
- en donde el profármaco agonista-antagonista opioide es un profármaco de buprenorfina seleccionado del grupo que consiste en:





o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y en donde el antagonista opioide se selecciona del grupo que consiste en: naltrexona y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

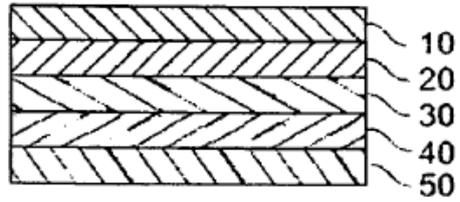


FIG. 1

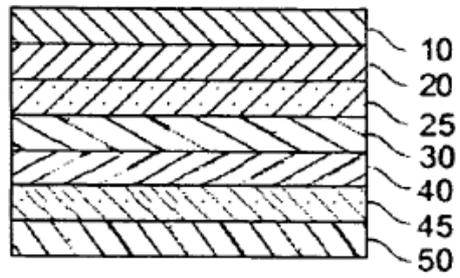


FIG. 2

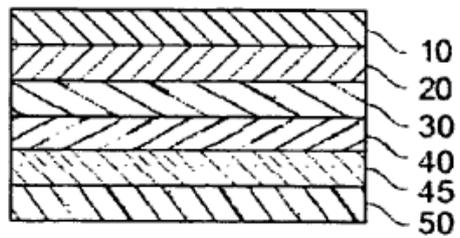


FIG. 3

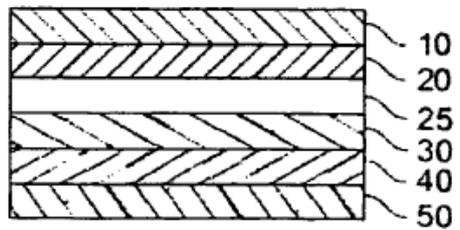


FIG. 4

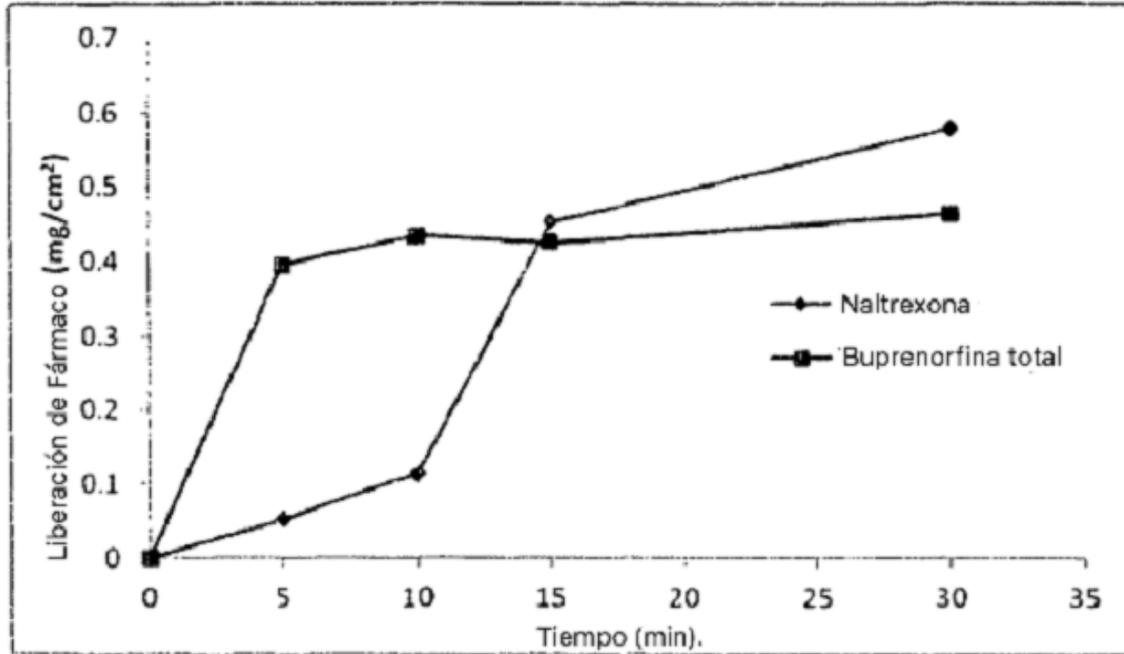


Figura 5. Liberación de NTX y buprenorfina total del parche de profármaco de buprenorfina:naltrexona (13% NTX-película de EC/HPC, 5% PD de BUP) en etanol.

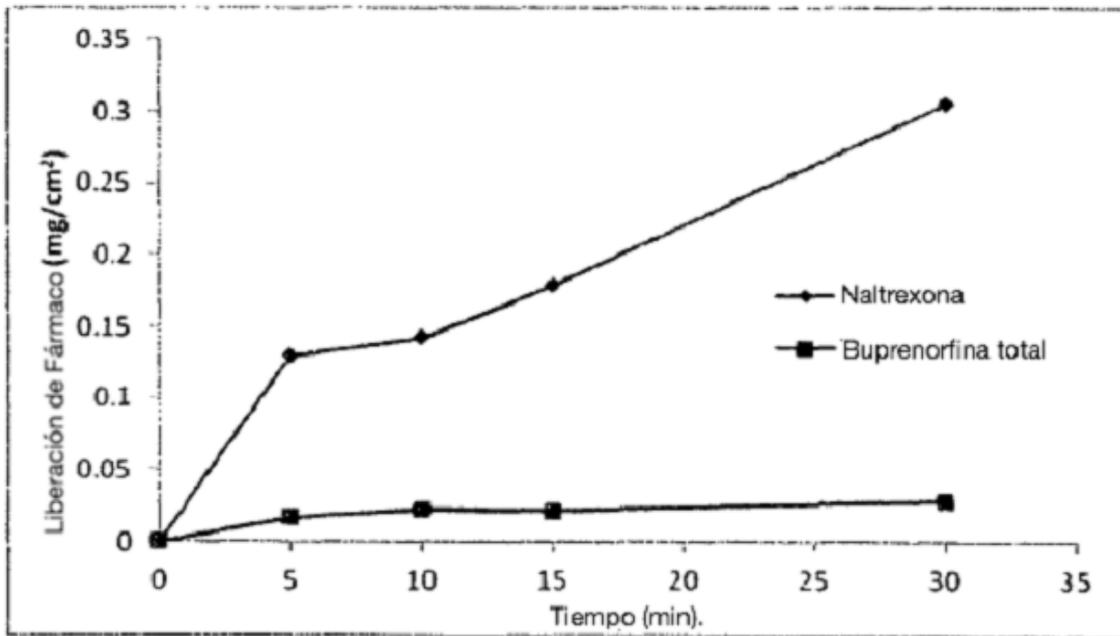


Figura 6. Liberación de NTX y buprenorfina total del parche de profármaco de buprenorfina:naltrexona (13% NTX-película de EC/HPC, 5% PD de BUP) en agua.

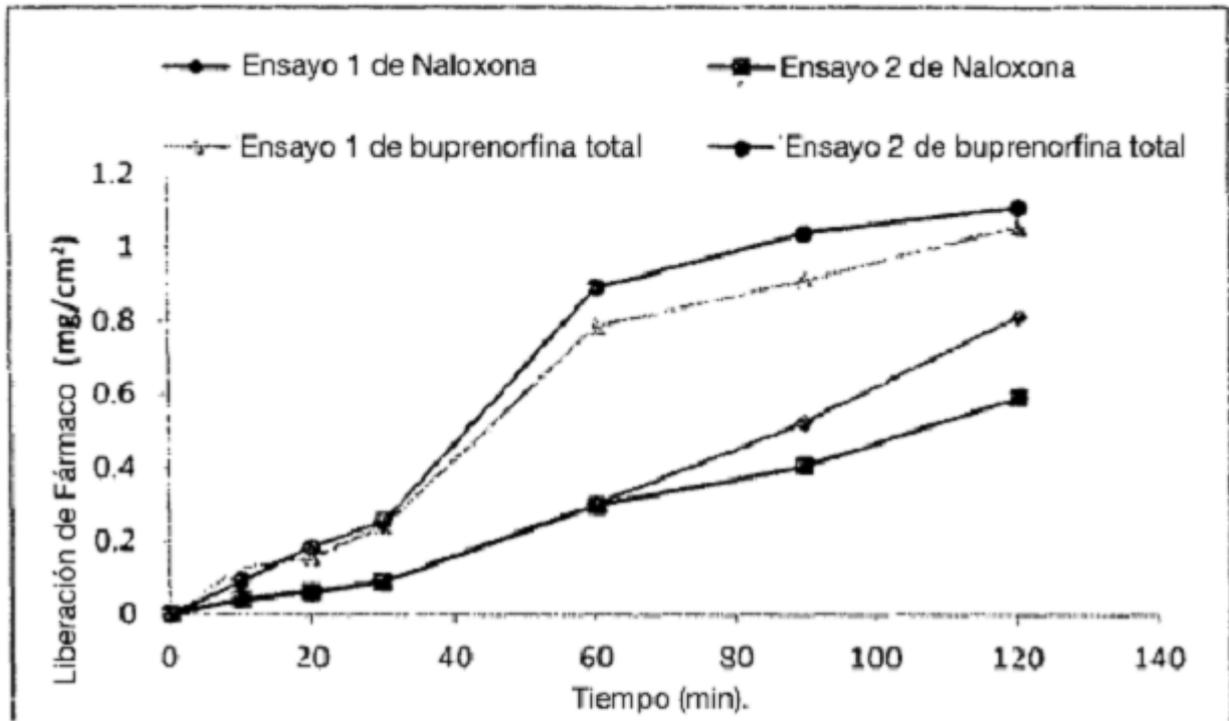


Figura 7. Liberación de NLX y buprenorfina total del parche de profármaco de buprenorfina:naloxona (10% NLX-película de EC/HPC, 7% PD de BUP) en etanol.

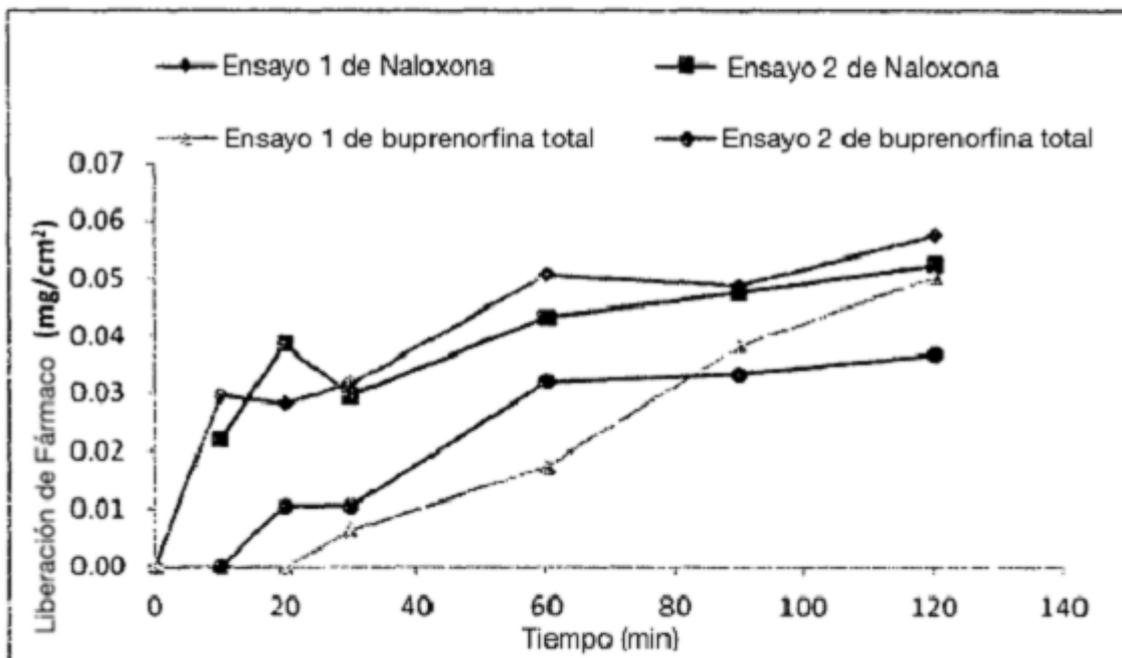


Figura 8. Liberación de NLX y buprenorfina total del parche de profármaco de buprenorfina:naloxona (10% NLX-película de EC/HPC, 7% PD de BUP) en agua.

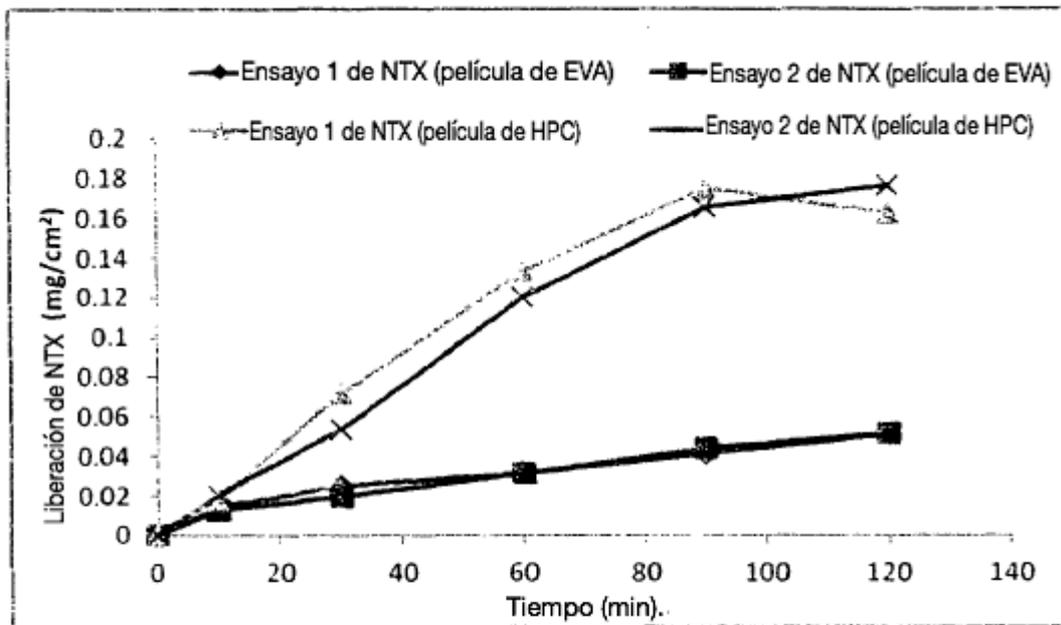


Figura 9. Cinética de liberación en etanol a partir de una película de etilcelulosa con 5% de NTX usando una membrana etileno acetato de vinilo (EVA) (3M^{MR} Cotran^{MR} 9728) o una membrana de hidroxipropilcelulosa preparada para separar el sistema de dos capas.