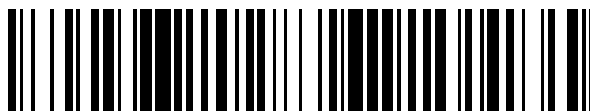


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 688**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

B09B 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2005 E 10010922 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2351555**

54 Título: **Dispositivo de administración transdérmica de opioides con resistencia al abuso**

30 Prioridad:

23.02.2004 US 547196 P

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

21.04.2017

73 Titular/es:

**EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)
1, rue Jean Piret
2350 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

**REIDENBERG, BRUCE;
SHEVCHUK, IHOR;
TAVARES, LINO;
LONG, KEVIN;
MASKIEWICZ, RICHARD y
SHAMEEM, MOHAMMED**

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 609 688 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

Dispositivo de administración transdérmica de opioides con resistencia al abuso

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a dispositivos de administración transdérmica útiles para administrar un agonista opioide, reduciendo al mismo tiempo el potencial de abuso.

10 **Antecedentes de la invención**

15 [0002] En la técnica se conocen formulaciones de opioides de liberación sostenida y las mismas proporcionan un periodo de efecto farmacológico más prolongado que el experimentado comúnmente después de la administración de preparaciones del opioide de liberación inmediata. Dichos periodos de eficacia más prolongados que se logran con formulaciones de liberación sostenida pueden proporcionar muchas ventajas terapéuticas que no se logran con preparaciones correspondientes de liberación inmediata.

20 [0003] Un planteamiento para la administración sostenida de un agente terapéuticamente activo es el uso de un dispositivo de administración transdérmica, tal como un parche transdérmico. Ciertos dispositivos transdérmicos comercialmente disponibles que administran, por ejemplo, escopolamina o nitroglicerina, comprenden un reservorio interpuesto entre un refuerzo impenetrable y una cara membranosa, y se fijan habitualmente a la piel por medio de un gel adhesivo.

25 [0004] En los últimos años, la administración transdérmica ha alcanzado una aceptación cada vez mayor en la gestión de síndromes de dolor crónico, por ejemplo, cuando se prescribe una analgesia de veinticuatro horas al día. Se conocen dispositivos de administración transdérmica en los cuales un analgésico opioide es el ingrediente activo. En general, un dispositivo de administración transdérmica contiene un agente terapéuticamente activo (por ejemplo, un analgésico opioide) en un reservorio o matriz, y un adhesivo que permite pegar el dispositivo transdérmico a la piel, permitiendo el paso del agente activo desde el dispositivo a través de la piel del paciente. Una vez que el agente activo ha penetrado en la capa de la piel, el fármaco es absorbido en la corriente sanguínea, donde puede ejercer un efecto farmacoterapéutico deseado, tal como analgesia. Entre los ejemplos de patentes de este sector se incluyen la patente U.S. n.º 4.588.580 concedida a Gale, que describe dispositivos de administración transdérmica para la administración de fentanilo o sus derivados analgésicamente eficaces; la patente U.S. n.º 5.908.846 concedida a Bundgaard, que describe una preparación tópica de derivados de morfina en asociación con un vehículo en forma de un parche transdérmico; la patente U.S. n.º 4.806.341 concedida a Chien et al., que describe la administración transdérmica de analgésicos narcóticos o antagonistas opioides usando un dispositivo que comprende una capa de refuerzo, una capa contigua de una matriz polimérica sólida que contiene analgésicos narcóticos morfínicos o antagonistas y potenciadores de la permeabilidad cutánea, y un polímero adhesivo; la patente U.S. n.º 4.626.539 concedida a Aunst et al., que describe parches transdérmicos que contienen un gel, loción o crema compuesto por un opioide, un potenciador de la penetración, y un vehículo farmacéutico tal como propilén glicol; y las patentes U.S. n.º 5.968.547, 6.231.886 y 6.344.212 concedidas a Reder et al., que describen dispositivos de administración transdérmica que contienen buprenorfina para proporcionar una gestión prolongada del dolor.

45 [0005] Uno de los dispositivos transdérmicos de analgésicos opioides comercialmente disponible, comercializado en los Estados Unidos, es el parche de Duragesic[®], el cual contiene fentanilo como agente activo (disponible comercialmente en Janssen Pharmaceutical). El parche de Duragesic[®] está adaptado para proporcionar analgesia hasta entre 48 y 72 horas.

50 [0006] Una de las preocupaciones principales asociadas al uso de opioides es el abuso de dichos fármacos, y el desvío de estos fármacos desde un paciente que necesite dicho tratamiento hacia un no paciente, por ejemplo, hacia un no paciente para ser usados ilícitamente. En la técnica se ha reconocido que se puede abusar de formulaciones transdérmicas de opioides cuando el dispositivo de administración se manipula indebidamente (por ejemplo, masticando, rasgando, o extrayendo el fármaco) para liberar el opioide con vistas a su uso ilícito (por ejemplo, para uso oral o parenteral). Adicionalmente, se han generado informes de dispositivos de administración transdérmica de fentanilo previamente "usados" de los que subsiguientemente se ha abusado por su exceso remanente.

60 [0007] La patente U.S. n.º 5.236.714 concedida a Lee et al. y la patente U.S. n.º 5.149.538 concedida a Granger et al. describen dispositivos de administración transdérmica de agonistas opioides, que supuestamente presentan una reducción del potencial de abuso.

[0008] Existe una necesidad de un dispositivo de administración transdérmica de opioides que presente una reducción del potencial de abuso del opioide contenido en el dispositivo.

Objetivos y resumen de la invención

5 **[0009]** Es un objetivo de la presente invención proporcionar un dispositivo de administración transdérmica que contenga un analgésico opioide, y que presente un potencial reducido de abuso.

[0010] Dicho dispositivo de administración transdérmica que contiene opioide y que presenta un potencial de abuso reducido se puede usar en un método de tratamiento del dolor.

10 **[0011]** Según el objetivo anterior, la presente invención se refiere a un dispositivo de administración transdérmica tal como se define en la reivindicación 1.

15 **[0012]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un dispositivo de administración transdérmica que comprende una capa contenedora de fármaco que comprende una cantidad eficaz de un agonista opioide y una pluralidad de microesferas dispersadas en la capa contenedora de fármaco, comprendiendo las microesferas un antagonista opioide y siendo visualmente indiscernibles en la capa contenedora de fármaco.

20 **[0013]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un dispositivo de administración transdérmica que comprende una capa de refuerzo; y una capa contenedora de fármaco en contacto con una superficie de la capa de refuerzo, comprendiendo la capa contenedora de fármaco una cantidad eficaz de un agonista opioide y una pluralidad de microesferas dispersadas en la capa contenedora de fármaco, comprendiendo las microesferas un antagonista opioide y un polímero seleccionado del grupo consistente en poliésteres, poliéteres, poli(ortoésteres), polisacáridos, ciclodextrinas, quitosanos, poli(ε-caprolactonas), polianhídridos, albúmina, mezclas y copolímeros de los mismos, presentándose las microesferas en un tamaño medio de entre 1 y 500 μm.

25 **[0014]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere además a un dispositivo de administración transdérmica que comprende una capa de refuerzo; y una capa contenedora de fármaco en contacto con una superficie de la capa de refuerzo, comprendiendo la capa contenedora de fármaco una cantidad eficaz de un agonista opioide y una pluralidad de microesferas dispersadas en la capa contenedora de fármaco, comprendiendo las microesferas un antagonista opioide dispersado en una matriz polimérica, presentándose las microesferas en un tamaño medio de entre 1 y 500 μm.

30 **[0015]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un dispositivo de administración transdérmica que comprende una capa de refuerzo; y una capa contenedora de fármaco conectada a una superficie de la capa de refuerzo, comprendiendo la capa contenedora de fármaco una cantidad eficaz de un agonista opioide y una pluralidad de microesferas dispersadas en la capa contenedora de fármaco, presentándose las microesferas en un tamaño medio de entre 1 y 500 μm y comprendiendo un antagonista opioide. En una realización de este tipo, el tamaño de las microesferas que contienen antagonista no será fácilmente discriminado con respecto al agonista opioide por parte de un consumidor abusivo en un intento de abusar del agonista opioide contenido en el dispositivo transdérmico.

35 **[0016]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un dispositivo de administración transdérmica que comprende una capa de refuerzo; y una capa contenedora de fármaco en contacto con una superficie de la capa de refuerzo, comprendiendo la capa contenedora de fármaco una cantidad eficaz de un agonista opioide y una pluralidad de microesferas dispersadas en la capa contenedora de fármaco, estando compuestas esencialmente las microesferas por un antagonista opioide y un polímero seleccionado del grupo consistente en poliésteres, poliéteres, poli(ortoésteres), polisacáridos, ciclodextrinas, quitosanos, poli(ε-caprolactonas), polianhídridos, albúmina, mezclas y copolímeros de los mismos.

40 **[0017]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere además a un dispositivo de administración transdérmica que comprende una capa de refuerzo; y una capa contenedora de fármaco en contacto con una superficie de la capa de refuerzo, comprendiendo la capa contenedora de fármaco una cantidad eficaz de un agonista opioide y una pluralidad de microesferas dispersadas en la capa contenedora de fármaco, estando compuestas esencialmente las microesferas por un agonista opioide dispersado en una matriz polimérica.

45 **[0018]** El antagonista es no liberable o sustancialmente no liberable desde las microesferas (y por lo tanto no se libera o sustancialmente no se libera desde el dispositivo) cuando el dispositivo de administración transdérmica se aplica por vía tópica e intacto a la piel de un paciente humano. No obstante, el antagonista es liberable desde las microesferas cuando el dispositivo de administración transdérmica se manipula indebidamente, por ejemplo, masticándolo, empapándolo, perforándolo, rasgándolo, o sometándolo de otra manera a cualquier otro tratamiento que altere la integridad de las microesferas.

50 **[0019]** En ciertas realizaciones preferidas, las microesferas de la presente invención que están dispersadas en la capa de matriz que contiene el agonista opioide tienen un aspecto visual similar a otros componentes de la capa de matriz (por ejemplo, el agonista opioide, el(los) polímero(s)) de manera que el agonista opioide y el antagonista opioide no pueden ser identificados fácilmente mediante inspección visual, incrementándose de este modo la dificultad en la discriminación del agonista opioide con respecto al antagonista.

5 [0020] En ciertas realizaciones preferidas, la composición de la capa de matriz inhibe la disolución de las microesferas y la liberación del antagonista opioide al producirse la aplicación tópica intacta del dispositivo en la piel de un paciente humano.

10 [0021] En la presente invención, la cantidad de antagonista liberado desde un dispositivo de administración transdérmica de la presente invención que ha sido manipulado indebidamente (por ejemplo, masticado, empapado, perforado, rasgado, o sometido a cualquier otro tratamiento que altere la integridad de las microesferas) es una cantidad que bloquea al menos parcialmente el agonista opioide cuando es administrada (por ejemplo, oral, intranasal, parenteral o sublingualmente). Preferentemente, el efecto eufórico del agonista opioide se atenuará o bloqueará, reduciéndose de este modo la tendencia al uso indebido y al abuso de la forma de dosificación.

15 [0022] Se pueden utilizar características físico/químicas de los polímeros para proporcionar la resistencia al abuso de la presente invención. Por ejemplo, la hidrólisis del poli(ortoéster) se cataliza mediante ácido. De este modo, el abuso por ingestión oral de la parte contenedora de opioide del dispositivo de administración transdérmica que contiene microesferas que comprenden poli(ortoéster) y antagonista opioide daría como resultado la degradación del polímero y la liberación del antagonista opioide en el medio ácido del estómago. Adicionalmente, la degradación de microesferas que comprenden polisacáridos y proteínas se cataliza por escisión enzimática. Así, el abuso por ingestión oral de un dispositivo de administración transdérmica de microesferas que comprendan dextranos daría como resultado la degradación del polímero y la liberación del antagonista opioide en el tracto gastrointestinal. Además, un consumidor abusivo podría intentar extraer una formulación transdérmica que contenga microesferas sumergiendo la formulación completa en éter dietílico. Las microesferas se disolverían en el éter liberando el antagonista, convirtiendo el líquido en inadecuado para su abuso. En una realización adicional, en el marco del abuso intraoral de una forma de dosificación transdérmica, la saliva penetraría en la formulación transdérmica y disolvería las microesferas, liberando el antagonista y reduciendo el valor de la formulación transdérmica para el consumidor abusivo. En una realización de este tipo, las microesferas podrían comprender un material tal como almidón el cual se ve degradado por amilasa salival.

20 [0023] En ciertas realizaciones preferidas, se puede incluir una capa adhesiva independiente en contacto con la capa de matriz opuesta a aquel lado de la capa de matriz que está en contacto con la capa de refuerzo. En otras realizaciones preferidas, la capa de matriz que contiene el agonista opioide y microesferas de antagonista comprende un polímero farmacéuticamente aceptable que actúa también como adhesivo transdérmico, y no es necesaria ninguna capa adhesiva adicional para posibilitar que el dispositivo transdérmico se pegue a la piel de un paciente. En ciertas realizaciones preferidas, la capa adhesiva usada para fijar el dispositivo de administración transdérmica a la piel del paciente comprende un adhesivo sensible a la presión. En ciertas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica comprende además una capa protectora separable que está en contacto con la capa de matriz o adhesiva y que se separa antes de la aplicación del dispositivo de administración transdérmica a la piel.

25 [0024] En realizaciones preferidas, el dispositivo de administración transdérmica proporciona una gestión eficaz del dolor durante un periodo de entre 2 y 8 días cuando se lleva intacto sobre la piel de un paciente humano.

30 [0025] En ciertas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica es un parche transdérmico, una escayola transdérmica, un disco transdérmico, o un dispositivo transdérmico iontoforético.

35 [0026] La expresión "liberación sostenida" se define a efectos de la presente invención como la liberación del agonista opioide desde el dispositivo de administración transdérmica a una velocidad tal que las concentraciones (niveles) sanguíneas (por ejemplo, plasmáticas) se alcanzan y mantienen dentro del intervalo terapéutico, aunque por debajo de niveles tóxicos durante por lo menos 1 día y, por ejemplo, durante entre 2 y 8 días.

40 [0027] A efectos de la presente invención, la expresión "agonista opioide" es intercambiable con la expresión "opioide" o "analgésico opioide" e incluye la base del opioide y sales farmacéuticamente aceptables de la misma. La presente invención contempla también la administración de un profármaco de la misma (por ejemplo, éteres o ésteres) que se convierte en un agonista activo en el dispositivo del paciente. El agonista opioide puede ser un agonista completo, un agonista-antagonista combinado, o un agonista parcial.

45 [0028] A efectos de la presente invención, la expresión "antagonista opioide" incluye la base del antagonista y sales farmacéuticamente aceptables de la misma. La presente invención contempla también la administración de un profármaco de la misma. Entre los ejemplos de antagonistas opioides se incluyen, por ejemplo, nalorfina, dinicotinato de nalorfina, naloxona, nalmefeno, ciclazocina, levalorfan, naltrexona, nadida, ciclazocina, amifenazol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.

50 [0029] La expresión "analgesia eficaz" se define a efectos de la presente invención como una reducción satisfactoria, o eliminación, del dolor según determine un paciente humano o a través del uso de una escala de dolor reconocida. En un aspecto preferido, la analgesia eficaz no viene acompañada por ningún efecto secundario, o viene acompañada por un nivel tolerable de efectos secundarios, según determine un paciente humano.

[0030] El término “microesfera” tal como se usa en el presente documento significa partículas sólidas (o semisólidas) que contienen un agente activo dispersado en (tipo matriz), o recubierto por (microcápsula), un polímero biocompatible que sirva para convertir el antagonista en no liberable o sustancialmente no liberable. La expresión “sustancialmente no liberable” significa que el antagonista se podría liberar en una pequeña cantidad, siempre que la cantidad liberada no influya o no influya significativamente en la eficacia analgésica cuando la forma de dosificación se administre transdérmicamente según se desee.

[0031] El término “flujo” se refiere a la velocidad de penetración de una entidad química, tal como un agonista opioide o antagonista opioide, a través de la piel de un individuo.

[0032] El término “emulsión” a efectos de la presente invención significa una dispersión estable de un líquido en un segundo líquido inmiscible. Con respecto a emulsiones, la expresión “fase continua” significa la fase externa, en comparación con la “fase dispersa”, que es la fase interna. Por ejemplo, si una emulsión es una emulsión de “agua en aceite” (w/o), el aceite es la fase continua, mientras que en una emulsión de “aceite en agua” (o/w), el agua es la fase continua.

[0033] La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal adecuada, atóxica, de un agonista o antagonista opioide que tenga propiedades terapéuticas en un mamífero, particularmente un humano. La preparación de dichas sales es conocida para aquellos expertos en las técnicas farmacéuticas. Las formas de sales útiles de agonistas opioides o antagonistas opioides pueden incluir, por ejemplo, las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, citrato, tartrato, bitartrato, lactato, fosfato, maleato, fumarato, succinato, acetato, palmeato, estearato, oleato, palmitato, napsilato, tosilito, metanosulfonato, succinato, laurato, y valerato.

Breve descripción de las figuras

[0034]

La Fig. 1 muestra una sección transversal de una realización de un dispositivo de administración transdérmica de la presente invención. El dispositivo tiene una capa 10 de refuerzo, impermeable, tal como una hoja metálica, una película de plástico, o un laminado de diferentes materiales. En contacto con la capa 10 de refuerzo y por debajo de la misma se sitúa una capa de matriz que contiene tanto agonista opioide como microesferas 11 que contienen polímero y antagonista opioide. La capa de matriz de esta realización actúa como reservorio para el agonista opioide y al mismo tiempo como adhesivo, permitiendo que este dispositivo de administración transdérmica se pegue a la piel de un paciente humano.

La Fig. 2 muestra una sección transversal de una realización de un dispositivo de administración transdérmica de la presente invención. El dispositivo es similar al dispositivo mostrado en la Fig. 1 ya que tiene una capa 13 de refuerzo, impermeable, y una capa 15 de matriz en contacto con la capa 13 de refuerzo y por debajo de esta última. La capa de matriz contiene tanto agonista opioide como microesferas 14 que contienen polímero y antagonista opioide. Este dispositivo de administración transdérmica tiene también una capa adhesiva independiente 16 en contacto con la capa de matriz y en contacto con ciertas partes de la capa de refuerzo, permitiendo que este dispositivo de administración transdérmica se pegue a la piel de un paciente humano.

La Fig. 3 muestra una sección transversal de una realización de un dispositivo de administración transdérmica de la presente invención. El dispositivo tiene una capa 17 de refuerzo, impermeable, y una capa 18 de matriz en contacto con la capa 17 de refuerzo y por debajo de la misma. La capa de matriz contiene agonista opioide y microesferas 20 que contienen polímero y antagonista opioide. La capa de matriz actúa como adhesivo, permitiendo que el dispositivo de administración transdérmica se pegue a la piel de un paciente humano. Este dispositivo de administración transdérmica tiene también una capa protectora separable 19 en contacto con la capa de matriz y por debajo de la misma, que se separa antes de la aplicación del dispositivo de administración transdérmica.

La Fig. 4 muestra una sección transversal de una realización de un dispositivo de administración transdérmica de la presente invención. El dispositivo es similar al dispositivo mostrado en la Fig. 3, por cuanto tiene una capa 21 de refuerzo, impermeable, y una capa 22 de matriz en contacto con la capa 21 de refuerzo y por debajo de esta última. La capa de matriz contiene agonista opioide y microesferas 25 que contienen polímero y antagonista opioide. Adicionalmente, este dispositivo de administración transdérmica tiene una capa adhesiva 23 en contacto con la capa 22 de matriz y por debajo de la misma, que permite que el dispositivo de administración transdérmica se pegue a la piel de un paciente humano. Este dispositivo de administración transdérmica tiene también una capa protectora separable 24 en contacto con la capa adhesiva y por debajo de la misma, que se separa antes de la aplicación del dispositivo de administración transdérmica.

La Figura 5 representa la liberación in-vitro de naltrexona desde microesferas preparadas según el Ejemplo 1.

Descripción detallada

5 **[0035]** Los dispositivos preparados y usados según la presente invención contienen un antagonista opioide dispersado en microesferas. En ciertas realizaciones, la cantidad del antagonista opioide incorporado en las microesferas está comprendida entre el 1 % en peso y el 90 % en peso, o entre el 5 % en peso y el 70 % en peso, o entre el 30 % y el 50 % en peso de la microesfera (incluyendo activo).

10 **[0036]** En la presente invención, el antagonista opioide está incorporado en microesferas para su uso en dispositivos de administración transdérmica de opioides con el fin de conseguir que el antagonista opioide resulte no liberable o sustancialmente no liberable al producirse la aplicación tópica de un dispositivo de administración transdérmica intacto que comprenda las microesferas de antagonista. Las microesferas comprenden preferentemente una sustancia polimérica. Entre los polímeros adecuados que se pueden usar para formar microesferas de antagonista contenedoras de opioide se incluyen polímeros solubles, insolubles, biodegradables y no biodegradables. Se prefiere el uso de polímeros atóxicos farmacéuticamente aceptables.

15 **[0037]** Las características fisicoquímicas de los polímeros se pueden seleccionar para proporcionar una resistencia adicional al abuso, de la presente invención. Por ejemplo, la hidrólisis de poli(ortoéster) se cataliza mediante ácido. De este modo, el abuso por ingestión oral de la parte contenedora de opioide de un dispositivo de administración transdérmica que contiene microesferas de poli(ortoéster) que comprenden antagonista opioide daría como resultado la degradación del polímero y la liberación del antagonista opioide en el medio ácido del estómago. La degradación de microesferas que comprenden polisacáridos y proteínas se cataliza por escisión enzimática. Así, por ejemplo, el abuso por ingestión oral de la parte contenedora de opioide del dispositivo de administración transdérmica que contiene microesferas de dextranos daría como resultado la degradación del polímero y la liberación del antagonista opioide en el tracto gastrointestinal.

25 **[0038]** Los polímeros que se pueden usar para las microesferas contenedoras de antagonista opioide de la presente invención se pueden clasificar en general en tres tipos, a saber, naturales, semisintéticos y sintéticos, basándose en sus fuentes. Los polímeros biodegradables naturales se pueden clasificar además en proteínas y polisacáridos.

30 **[0039]** Los polímeros representativos de origen natural incluyen proteínas, tales como zeína, zeína modificada, caseína, gelatina, gluten, albúmina, fetuína, orosomucoide, glicoproteínas, colágeno, polipéptidos sintéticos y elastina. Los polipéptidos sintéticos biodegradables incluyen, por ejemplo, poli-(N-hidroxiálquil)-L-asparagina, poli-(N-hidroxiálquil)-L-glutamina, y copolímeros de N-hidroxiálquil-L-asparagina y N-hidroxiálquil-L-glutamina con otros aminoácidos, por ejemplo, L-alanina, L-lisina, L-fenilalanina, L-valina, y L-tirosina. También se pueden usar polisacáridos (por ejemplo, celulosa, dextranos, ácido polihialurónico, lipopolisacáridos), polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos, y ácido alginico.

35 **[0040]** Los polímeros naturales, sintéticamente modificados (es decir, semisintéticos) incluyen alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, y nitrocelulosas.

40 **[0041]** Los polímeros biodegradables semisintéticos se producen modificando polímeros naturales para producir polímeros que presentan propiedades fisicoquímicas alteradas tales como propiedades de termogelificación, resistencia mecánica y velocidades de degradación. Entre los ejemplos de polímeros biodegradables, semisintéticos, adecuados para ser usados en la presente invención se incluyen complejos de quitosanos modificados, complejos de sulfato de condroitina-A quitosano, y quitosanos fosforilados (P-quitosanos), solubles en agua, y combinaciones de los mismos, tales como, por ejemplo, alginato-quitosano.

45 **[0042]** La falta de inmunogenicidad y propiedades fisicoquímicas más reproducibles y predecibles hace que los polímeros biodegradables, sintéticos, resulten preferibles a los polímeros naturales para ser usados en la administración de fármacos. Estos polímeros pueden ser atóxicos y biodegradables, y se han preparado dispositivos de administración a partir de los mismos. Por lo tanto, los polímeros biodegradables sintéticos pueden ser particularmente adecuados para las microesferas de la presente invención.

50 **[0043]** Entre los ejemplos de polímeros biodegradables sintéticos se incluyen: poliésteres, poliéteres, poli(ortoésteres), alcoholes de polivinilo, poliamidas, policarbonatos, poliacrilamidas, polialquilén glicoles, óxidos de polialquileno, tereftalatos de polialquileno, éteres de polivinilo, ésteres de polivinilo, haluros de polivinilo, polivinilpirrolidona, ácidos poliglicólicos, polisiloxanos, poliláctidos, poliuretanos y copolímeros de los mismos. Entre los ejemplos de poliésteres se incluyen ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímero de láctido y glicólido, poli(ϵ -caprolactona), polidioxanona, poli(tereftalato de etileno), poli(ácido málico), poli(ácido tartrónico), polifosfacenos, poli(ortoéster), poli(ácido valérico), poli(ácido butérico), polihidroxibutirato, polihidroxi valerato, polianhídrido, y copolímeros de los monómeros usados para sintetizar cualquiera de los polímeros antes mencionados, por ejemplo, poli(ácido láctico-co-glicólico) o el copolímero de polihidroxi butirato con ácido hidroxivalérico (Biopol[®] de Zeneca). Los copolímeros de ácidos lácticos y glicólicos, por ejemplo, poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), se han estudiado exhaustivamente para su uso en dispositivos de administración de fármacos, tales como microesferas.

65

- 5 **[0044]** En ciertas realizaciones, el polímero (por ejemplo, PLGA) puede tener un peso molecular de entre 1 KD y 100 KD ó mayor, entre 5 KD y 60 KD ó entre 10 KD y 40 KD. En ciertas realizaciones, una parte del PLGA (por ejemplo, entre el 10 % y el 90 %) puede tener un peso molecular menor que 20 KD, o menor que 15 KD y la parte restante, correspondiente (por ejemplo, entre el 90 % y el 10 %) puede tener un peso molecular mayor que 25 KD, o mayor que 35 KD.
- 10 **[0045]** La poli(e-caprolactona) se puede usar en la preparación de microesferas para su uso en la presente invención. La velocidad de degradación de la poli(e-caprolactona) es mucho menor que la de o bien el ácido poliglicólico o bien el poli(ácido láctico-co-glicólico). La poli(e-caprolactona) tiene una capacidad excepcional para formar mezclas con muchos otros polímeros. Se pueden usar copolímeros de poli(e-caprolactona) para controlar la permeabilidad y propiedades mecánicas de dispositivos de administración de fármacos.
- 15 **[0046]** También se pueden usar poliéteres y poli(ortoésteres) en la preparación de microesferas para su uso en la presente invención. Estos polímeros se han incorporado en multibloques para polímeros en bloque que tienen velocidades de degradación, una resistencia mecánica, una porosidad, una difusividad, y una viscosidad inherente diversas. Entre los ejemplos de poliéteres se incluyen polietilén-glicol y polipropilén-glicol. Un ejemplo de un copolímero multibloque es poli(éter éster amida). Adicionalmente, son útiles copolímeros tribloque de poli(ortoésteres) con diversos contenidos de poli(etilén glicol) por su estabilidad en emulsiones de agua/aceite (w/o), y los mismos poseen una eficacia mayor que el poli(ortoéster) cuando se usan en la preparación de microesferas. Otros copolímeros en bloque útiles incluyen copolímeros dibloque de poli(ácido láctico-co-glicólico) y poli(etilén glicol) (PEG), copolímeros tribloque de PEG-PLGA-PEG, copolímeros de PLGA y polilisina, y copolímeros en bloque de poli(éster éter).
- 20 **[0047]** En ciertas realizaciones, las microesferas útiles para llevar a la práctica la presente invención están conformadas esféricamente y con un diámetro de entre 1 y 500 micras (μm), entre 1 y 300 micras, entre 1 y 200 micras, entre 1 y 100 micras, entre 300 y 500 micras, entre 200 y 500 micras, entre 100 y 500 micras, entre 125 y 200 micras, o entre 50 y 100 micras. El tamaño de las microesferas puede depender del tipo de polímero usado. En ciertas realizaciones, en lugar de ser esféricas, las microesferas pueden estar conformadas irregularmente, en donde el diámetro se considera como la sección transversal mayor de la microesfera.
- 25 **[0048]** En ciertas realizaciones, las microesferas usadas en la presente invención comprenden antagonista opioide en una cantidad de entre el 5 % y el 70 % en peso de la microesfera (incluyendo activo).
- 30 **[0049]** En ciertas realizaciones, el antagonista opioide se puede cargar en las microesferas por microencapsulación. En las patentes U.S. n.º 3.161.602; 3.396.117; 3.270.100; 3.405.070; 3.341.466; 3.567.650; 3.875.074; 4.652.441; 5.100.669; 4.438.253; 4.391.909; 4.145.184; 4.277.364; 5.288.502; y 5.665.428 se describen técnicas de microencapsulación para ser usadas según la presente invención. Además, las microesferas se pueden preparar o bien por evaporación del disolvente tal como describe, por ejemplo, E. Mathiowitz, et al., *J. Scanning Microscopy*, 4, 329 (1990); L.R. Beck, et al., *Fertil. Steril.*, 31, 545 (1979); y S. Benita, et al., *J. Pharm. Sci.* 73, 1721 (1984); o bien por microencapsulación con fusión en caliente, según describen, por ejemplo, E. Mathowitz, et al., *Reactive Polymers* 6, 275 (1987); o bien por secado por atomización. Las microesferas se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica incluyendo coacervación, separación de fases, evaporación del disolvente, secado por atomización, solidificación con atomización, recubrimiento en bombo, o recubrimiento por lecho fluidificado.
- 35 **[0050]** A efectos de la presente invención, una microcápsula se puede describir funcionalmente como un pequeño recipiente que circunda el contenido con una película. La película se puede realizar con polímero sintético, semi-sintético, o natural según se ha descrito anteriormente, y puede controlar la liberación (o no proporcionar ninguna liberación) del contenido. La velocidad de liberación del contenido desde una microcápsula queda determinada principalmente por la estructura química y el grosor de la película de la cápsula y el tamaño de la microcápsula. En formulaciones con microcápsulas, pequeñas partículas sólidas de antagonista opioide se pueden recubrir con un recubrimiento que consista en un polímero orgánico, hidrocoloide, azúcar, cera, grasa, metal, u óxido inorgánico.
- 40 **[0051]** En ciertas realizaciones, el antagonista opioide se incorpora en las microesferas usando una emulsión de aceite/agua (o/w), una emulsión de agua/aceite (w/o), una emulsión de aceite/aceite (o/o), una emulsión de aceite/agua/aceite (o/w/o), una emulsión de aceite/agua/agua (o/w/w), una emulsión de agua/aceite/agua (w/o/w), o una emulsión de agua/aceite/aceite (w/o/o).
- 45 **[0052]** En ciertas realizaciones, el antagonista opioide se incorpora en las microesferas mediante microemulsificación de un aceite fijo y una solución acuosa de un antagonista opioide soluble en agua. Esta emulsión es del tipo "agua en aceite". Cuando la emulsión es del tipo "agua-en-aceite", el aceite es la fase continua o fase externa y el agua es la fase "dispersa" o interna por contraposición al dispositivo de "aceite en agua", en el que el agua es la fase continua.
- 50 **[0053]** En ciertas realizaciones preferidas, el antagonista opioide se puede incorporar en las microesferas a través de un dispositivo de emulsificación multifase tal como w/o/w. El antagonista opioide se puede incorporar en microesferas multifase preparadas mediante una técnica de evaporación del disolvente con emulsión múltiple. En esta técnica, el
- 55
- 60
- 65

antagonista opioide se incorpora en microesferas poliméricas biodegradables mediante un proceso de emulsificación. El dispositivo es adecuado para antagonistas opioides tanto solubles como insolubles en agua.

5 **[0054]** Las microesferas de la presente invención pueden ser microesferas poliméricas multifase en las que el antagonista opioide se disperse en pequeñas gotas oleosas en una matriz polimérica. Las microesferas se pueden preparar mediante una técnica de evaporación de disolvente con emulsión múltiple según se describe en la patente U.S. n.º 5.288.502. Esta patente describe una técnica de disolvente con emulsión múltiple, en la que el fármaco está protegido dentro de una pequeña gota oleosa y se evita el contacto con el polímero, el disolvente orgánico, y otros agentes potencialmente desnaturizantes.

10 **[0055]** Las emulsiones múltiples son dispositivos en los que las propias gotas de la fase dispersada en aceite contienen pequeñas gotas dispersadas acuosas todavía de tamaño menor, que constan de un líquido idéntico a la fase continua acuosa. Las mismas son emulsiones de emulsiones con una alta capacidad para atrapar el fármaco, proteger el fármaco atrapado, una capacidad de introducir sustancias incompatibles en el mismo dispositivo, y una prolongación de la liberación.

15 **[0056]** Se puede usar cualquiera de entre una variedad de aceites fijos en la preparación de las microesferas, incluyendo aceite de cártamo, de semilla de soja, de cacahuete, de semilla de algodón, de sésamo, o de hígado de bacalao. En ciertas realizaciones preferidas, se usa aceite de semilla de soja, de sésamo o de cártamo. La fase de aceite puede consistir en isohexadecano o parafina líquida. La concentración del aceite influye en la estabilidad de la emulsión. La estabilidad es óptima con un porcentaje de aceite preferentemente en un intervalo de entre el 20 y el 30 % peso/peso de la emulsión total.

20 **[0057]** En el proceso de múltiples emulsiones, la fase orgánica se puede preparar preparando una emulsión que contenga el antagonista opioide y un material polimérico. Preferentemente, el antagonista opioide se dispersa en una solución polimérica orgánica o bien en cloruro de metileno o bien en acetato de etilo. A continuación, la emulsión w/o principal resultante se dispersa en una fase acuosa externa para formar una segunda emulsión que comprende microesferas que contienen el antagonista opioide en el material de la matriz polimérica (es decir, emulsificación en la fase externa). Las etapas subsiguientes del proceso son similares al método o/w. Se elimina la etapa de disolver el fármaco en la fase acuosa interna. Adicionalmente, se logra una mayor carga teórica de fármaco debido a que la fase interna del fármaco consiste solamente en partículas sólidas y no en una solución del fármaco.

25 **[0058]** Todavía en otras realizaciones, se puede usar un proceso de emulsión o/w para incorporar el antagonista opioide en las microesferas. Para el método de dispersión o/w, el antagonista opioide se dispersa en la fase del polímero seguido por una emulsificación en la fase acuosa externa. A continuación, las microesferas se separan de la fase acuosa externa mediante tamizado en húmedo, seguido por un lavado y un secado con desecador.

30 **[0059]** En ciertas realizaciones, la presente invención utiliza técnicas de encapsulación que permiten encapsular sustancias líquidas o sólidas con polímeros. En ciertas realizaciones preferidas, el antagonista opioide se presenta en forma cristalina. Las partículas cristalinas del antagonista opioide se pueden formar mediante cristalización en estado sólido por exposición a vapores de disolventes. La forma cristalina puede hacer que se reduzca el contenido de agua de la preparación, manteniendo de este modo la estabilidad del antagonista opioide. El cristal se puede encapsular en un aceite fijo, y se puede mezclar con una solución de polímero y disolvente en aceite de dispersión. La patente U.S. n.º 6.287.693 concedida a Savoir, describe partículas conformadas estables de compuestos orgánicos cristalinos que se forman en microesferas y alcanzan una estabilidad de almacenamiento. Alternativamente, se puede usar cualquier método adecuado para producir partículas cristalinas de compuestos orgánicos.

35 **[0060]** En las características de estabilidad y liberación de dispositivos de emulsión influye una serie de factores tales como la composición de la emulsión, el tamaño de las pequeñas gotas, la viscosidad, los volúmenes de las fases y el pH. La eficacia de la encapsulación del antagonista opioide se puede optimizar minimizando la migración de fármaco desde el polímero mediante la modificación del volumen, la temperatura y la composición química del medio de extracción (solución de templado (*quench solution*)) durante el proceso de encapsulación. La finalidad de la solución de templado es eliminar la mayoría del disolvente orgánico de las microesferas durante el procesado.

40 **[0061]** El líquido de templado puede ser agua corriente, una solución acuosa, u otro líquido adecuado, cuyo volumen, cantidad, y tipo depende de los disolventes en la fase de emulsión. El volumen del líquido de templado es del orden de 10 veces el volumen saturado (es decir, 10 veces el volumen de templado necesario para absorber completamente el volumen de disolvente en la emulsión). El volumen de templado puede variar desde 2 a 20 veces el volumen saturado.

45 **[0062]** Después del templado, las microesferas se separan de la solución de templado acuosa por ejemplo, por decantación o filtración con una columna de tamizado. Se pueden usar otras diversas técnicas de separación.

50 **[0063]** El disolvente residual en las microesferas acelera el proceso de degradación, reduciendo de este modo su vida de almacenamiento. Por lo tanto, las microesferas se lavan preferentemente con agua o un disolvente miscible con

la misma para eliminar adicionalmente el disolvente residual, preferentemente a un nivel de entre el 0,2 y el 2,0 % ó menor. Para ser usados en la solución de lavado se prefieren alcoholes alifáticos tales como metanol, etanol, propanol, butanol, e isómeros de los anteriores. El más preferido es etanol.

5 **[0064]** Alternativamente, la eliminación del disolvente se puede lograr por evaporación. En realizaciones en las que se usa el método de evaporación del disolvente, el polímero se puede disolver en un disolvente orgánico volátil. El antagonista opioide se dispersa o disuelve en una solución del polímero seleccionado y un disolvente orgánico volátil como cloruro de metileno, la dispersión o solución resultante se suspende en una solución acuosa que contiene un agente tensioactivo tal como alcohol de polivinilo, y se usa un gradiente de temperatura para eliminar el disolvente.

10 **[0065]** El método de evaporación del disolvente puede conllevar la disolución del antagonista opioide y el polímero en un dispositivo co-disolvente. No obstante, se pueden usar métodos alternativos que omitan la incorporación de disolventes orgánicos inaceptables. La emulsión resultante se agita hasta que se evapora la mayor parte del disolvente orgánico, dejando microesferas sólidas. La solución se puede cargar con el antagonista opioide y suspender en 200 ml de agua destilada, agitada vigorosamente, que contenga un 1 % (peso/volumen) de alcohol de polivinilo. Después de 4 horas de agitación, el disolvente orgánico se evapora del polímero, y las microesferas resultantes se pueden lavar con agua y se secan durante la noche en un liofilizador.

20 **[0066]** En realizaciones en las que se usa el método de secado por atomización, el polímero se puede disolver en cloruro de metileno. Una cantidad conocida de fármaco se suspende (cuando el antagonista opioide sea insoluble) o co-disuelve (cuando el antagonista opioide sea soluble) en la solución del polímero. A continuación, la solución de la dispersión se seca por atomización. Este método se usa para microesferas pequeñas de entre 1 y 10 micras (μm).

25 **[0067]** En ciertas realizaciones, se puede usar un método de encapsulación con fusión en caliente. Usando este método el polímero en primer lugar se puede fundir y a continuación mezclar con partículas sólidas de fármaco que se han tamizado a menos de 50 micras (μm). La mezcla se suspende en un disolvente no miscible y, con agitación continua, se calienta a 5 °C por encima del punto de fusión del polímero. Una vez que se ha estabilizado la emulsión, la misma se enfría hasta que las partículas del polímero se solidifican. Las microesferas resultantes se lavan mediante decantación con éter de petróleo para proporcionar un polvo de flujo libre. Esta técnica se usa para poliésteres, polianhídridos y polímeros con puntos de fusión altos y diferentes pesos moleculares. El rendimiento típico de microesferas en este proceso está aproximadamente entre el 80 y el 90 %. Las microesferas resultantes tienen una estructura de núcleo-cubierta.

35 **[0068]** Para crear microesferas que contengan antagonista opioide, se pueden combinar una fase orgánica o de aceite (discontinua) y una fase acuosa. Las fases orgánica y acuosa son en gran parte o sustancialmente inmiscibles, de manera que la fase acuosa constituye la fase continua de la emulsión. La fase orgánica incluye el agente activo y el polímero formador de las paredes, es decir, el material de matriz polimérica. La fase orgánica se prepara mediante dispersión del antagonista opioide activo en el(los) disolvente(s) orgánico(s). Las fases orgánica y acuosa se combinan preferentemente bajo la influencia de unos medios mezcladores, preferentemente un mezclador estático.

40 **[0069]** Entre los antagonistas opioides útiles en la presente invención se incluyen, entre otros, nalorfina, dinicotinato de nalorfina, naloxona, nalmefeno, ciclazocina, levalorfanol, naltrexona, nadida, ciclazocina, amifenazol y sales de los mismos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, el antagonista opioide es un antagonista oralmente biodisponible, por ejemplo, naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Al utilizar un antagonista biodisponible, el dispositivo transdérmico impedirá el abuso tanto oral como parenteral.

50 **[0070]** Después de la formación de las microesferas que contienen el antagonista opioide, las microesferas se incorporan a un dispositivo de administración transdérmica que contiene un agonista opioide. Preferentemente, las microesferas se incluyen en el dispositivo de administración transdérmica de manera que las mismas sean sustancialmente indistinguibles con respecto al volumen de la preparación contenedora del antagonista opioide (por ejemplo, las microesferas se pueden incrustar en la matriz del dispositivo de administración de matriz). En ciertas realizaciones, el agonista opioide se presenta en una forma que se puede absorber a través de la piel humana, es decir, el agonista opioide se puede administrar eficazmente a través de la vía transdérmica. En algunas realizaciones, puede que sea necesario proporcionar además un potenciador de la absorción para facilitar la absorción transdérmica.

55 **[0071]** En los dispositivos de administración transdérmica de la presente invención, el agonista opioide está disponible para su absorción, pasando a través de poros en la superficie intacta de la piel típicamente menores que 50 nm para proporcionar niveles terapéuticos sostenidos durante un periodo prolongado. Los dispositivos de administración transdérmica que se preparan según la presente invención pueden liberar el agonista opioide según una farmacocinética de primer orden (por ejemplo, cuando las concentraciones plasmáticas del agonista opioide se incrementan durante un periodo de tiempo especificado), o según una farmacocinética de orden cero (por ejemplo, cuando las concentraciones plasmáticas se mantienen a un nivel relativamente constante durante un periodo de tiempo especificado), o con una farmacocinética tanto de primer orden como de orden cero.

[0072] Los agonistas opioides que se pueden seleccionar para su uso en los dispositivos de administración transdérmica de la presente invención incluyen cualquier agonista opioide, agonistas-antagonistas combinados, o agonistas parciales, incluyendo alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bectramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofantano, meperidina, meptacinal, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, tramadol, sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

[0073] En realizaciones preferidas, el agonista opioide se selecciona del grupo consistente en formas administrables transdérmicamente de fentanilo, buprenorfina, sufentanilo, hidrocodona, morfina, hidromorfona, oxycodona, codeína, levorfanol, meperidina, metadona, oximorfona, dihidrocodeína, tramadol, sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

[0074] Se puede usar cualquier tipo de dispositivo de administración transdérmica según la presente invención, siempre que la(s) respuesta(s) farmacocinética y farmacodinámica deseada(s) se alcancen durante por lo menos un periodo de 1 día, por ejemplo, entre 2 y 8 días. Los dispositivos de administración transdérmica preferibles incluyen, por ejemplo, parches transdérmicos, escayolas transdérmicas, y discos transdérmicos.

[0075] En una realización preferida, el dispositivo de administración farmacológica transdérmica de la presente invención es un parche, típicamente en el intervalo de entre 1 y 30 centímetros cuadrados, preferentemente entre 2 y 10 centímetros cuadrados. El término "parche" tal como se usa en el presente documento incluye cualquier producto que tenga un miembro de refuerzo y una superficie de cara adhesiva sensible a la presión que permita la adherencia a la piel de un paciente. Dichos productos se pueden proporcionar en varios tamaños y configuraciones, tales como esparadrapos, vendas, y láminas.

[0076] En el dispositivo de administración transdérmica de la presente invención, el agonista opioide preferentemente se dispersa por toda la matriz polimérica. En dicho dispositivo de matriz, la liberación del agonista opioide se puede controlar de forma predominante mediante difusión del agonista opioide fuera del polímero, o mediante erosión del polímero para liberar el agonista opioide, o mediante una combinación de estos dos mecanismos. Cuando la difusión del agonista opioide es más rápida que la erosión del polímero, la liberación del fármaco se controla por difusión. Cuando la erosión del polímero es más rápida que la difusión del agonista opioide, la liberación del fármaco se controla por erosión del polímero. Si el dispositivo de administración se prepara con un polímero de erosión superficial, la liberación del fármaco se puede controlar haciendo variar la cantidad de fármaco cargada en el dispositivo y/o haciendo variar la dimensión geométrica del dispositivo de administración.

[0077] En general, los polímeros usados en la matriz polimérica del dispositivo de administración transdérmica son aquellos con capacidad de formar paredes o recubrimientos delgados a través de los cuales el agonista opioide pueda pasar a una velocidad controlada. Entre los ejemplos de dichos polímeros para ser usados en la preparación de la matriz polimérica se incluyen polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/etilacrilato, copolímeros de acetato de etilenvinilo, siliconas, caucho, homo-, co- o polímeros en bloque sintéticos de tipo caucho, ésteres poliacrílicos y los copolímeros de los mismos, poliuretanos, poliisobutileno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímero de cloruro de vinilo-acetato de vinilo, polímero de polimetacrilato (hidrogel), cloruro de polivinilideno, poli(tereftalato de etileno), copolímero de etileno-alcohol vinílico, copolímero de etileno-viniloxietanol, siliconas incluyendo copolímeros de silicona tales como copolímeros de polisiloxano-polimetacrilato, polímeros de celulosa (por ejemplo, etil celulosa, y ésteres de celulosa), policarbonatos, politetrafluoroetileno y mezclas de los mismos.

[0078] Los materiales preferidos para ser usados en la preparación de la matriz polimérica son elastómeros de silicona de la estructura general del polidimetilsiloxano (por ejemplo, polímeros de silicona). Los polímeros de silicona preferidos son aquellos que se reticular y son farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, los materiales preferidos para ser usados en la preparación de la capa de matriz polimérica incluyen polímeros de silicona que son copolímeros reticulables que tienen unidades de dimetil y/o dimetilvinil siloxano que se pueden reticular usando un catalizador peróxido adecuado. También se prefieren aquellos polímeros que consisten en copolímeros en bloque basados en estireno y 1,3-dienos (particularmente copolímeros en bloque lineales de estireno-isopreno de copolímeros en bloque de estireno-butadieno), poliisobutilenos, polímeros basados en acrilato y/o metacrilato.

[0079] En ciertas realizaciones, la matriz polimérica incluye un agente reticulante farmacéuticamente aceptable. Entre los agentes reticulantes adecuados se incluyen, por ejemplo, tetrapropoxisilano.

[0080] La presente invención incluye una capa de matriz polimérica que comprende agonista opioide con microesferas entremezcladas de antagonista opioide. Preferentemente, para que el antagonista opioide resulte

biodisponible, se debe alterar la integridad de las microesferas. La combinación de microesfera con matriz polimérica evita la liberación del antagonista opioide desde las microesferas incrustadas dentro de la matriz en un dispositivo intacto. La liberación del antagonista opioide desde microesferas se puede evitar adicionalmente mediante recubrimientos poliméricos sobre las microesferas.

5

[0081] Preferentemente, el dispositivo de administración transdérmica de la presente invención comprende una capa de refuerzo realizada con un material farmacéuticamente aceptable que es impermeable al agonista opioide. La capa de refuerzo sirve preferentemente como cobertura protectora para el agonista opioide y también puede proporcionar una función de soporte. Entre los ejemplos de materiales adecuados para realizar la capa de refuerzo se encuentran películas de polietileno de alta y baja densidad, polipropileno, cloruro de polivinilo, poliuretano, poliésteres tales como poli(ftalato de etileno), hojas metálicas, laminados de hojas metálicas de dichas películas poliméricas adecuadas, y géneros textiles. Preferentemente, los materiales usados para la capa de refuerzo son laminados de dichas películas poliméricas con una hoja metálica tal como una hoja de aluminio. La capa de refuerzo puede tener cualquier grosor apropiado que proporcione las funciones deseadas de protección y soporte. Un grosor adecuado estará, por ejemplo, entre 10 y 200 micras (μm).

[0082] Los dispositivos de administración transdérmica preferidos usados según la presente invención incluyen además preferentemente una capa adhesiva para fijar el dispositivo de administración a la piel de un paciente durante un periodo deseado de administración, por ejemplo, entre 2 y 8 días. Si la capa adhesiva del dispositivo de administración no consigue proporcionar una adherencia adecuada durante el periodo de tiempo deseado, es posible mantener contacto entre el dispositivo de administración y la piel, por ejemplo, fijando el dispositivo de administración a la piel del paciente con esparadrapo, por ejemplo, cinta quirúrgica. A efectos de la presente invención no es crítico si la adherencia del dispositivo de administración a la piel del paciente se alcanza simplemente mediante la capa adhesiva del dispositivo de administración o mediante el uso de una fuente adhesiva externa, tal como cinta quirúrgica, siempre que el dispositivo de administración se pegue a la piel del paciente durante el periodo de administración requerido. No obstante, en todos los casos el adhesivo debe permitir que el parche se pegue firmemente a la piel del paciente que necesite el tratamiento, aunque no debe ser tan fuertemente adhesivo como para lesionar al paciente cuando el parche se retire.

[0083] La capa adhesiva se puede seleccionar de entre cualquier adhesivo conocido en la técnica que sea farmacéuticamente compatible con el dispositivo de administración. El adhesivo es preferentemente hipoalergénico. Entre los ejemplos se incluyen un polímero adhesivo poliacrílico, copolímero de acrilato (por ejemplo, poliacrilato) o polímero adhesivo de poliisobutileno. Otros adhesivos útiles incluyen siliconas, poliisoalquilenos, cauchos, acetatos de vinilo, polibutadieno, caucho de copolímero en bloque de estireno-butadieno (o isopreno)-estireno, caucho acrílico y caucho natural; materiales de alto peso molecular basados en vinilo tales como éter alquílico de polivinilo, acetato de polivinilo; derivados de celulosa tales como metilcelulosa, carboximetil celulosa e hidroxipropil celulosa; polisacáridos tales como pululano, dextrina y agar; y elastómeros de poliuretano y elastómeros de poliéster. Aunque muchos de estos adhesivos son prácticamente intercambiables, algunas combinaciones de un analgésico opioide específico y un adhesivo específico pueden proporcionar propiedades ligeramente mejores.

40

[0084] En algunas realizaciones, el adhesivo es un adhesivo de contacto sensible a la presión, el cual es preferentemente hipoalergénico.

[0085] En ciertas realizaciones, el material de administración transdérmica del fármaco proporciona las funciones tanto de matriz contenedora de fármaco como de adhesivo. En ciertas realizaciones con una capa adhesiva independiente, el fármaco se distribuirá por todas las capas (con la excepción de la capa de refuerzo) según su afinidad correspondiente para los diferentes entornos ofrecidos por las diferentes capas. La "capa" de matriz puede consistir en más de una única subcapa, con la carga de opioide en las diferentes capas ajustada para optimizar sus características de administración y las microesferas contenedoras de antagonista opioide dispersadas por todos los sitios. En dichas realizaciones, la matriz contenedora de fármaco entra en contacto con la piel directamente y el dispositivo de administración transdérmica se mantiene contra la piel mediante un adhesivo periférico o la propia matriz.

[0086] En ciertas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica de la presente invención incluye opcionalmente un agente potenciador de la permeabilidad. Los agentes potenciadores de la permeabilidad son compuestos que fomentan la penetración y/o absorción del agonista opioide a través de la piel hacia la corriente sanguínea del paciente. Como consecuencia de estos potenciadores de la penetración, se puede administrar transdérmicamente, hasta cierto grado, casi cualquier fármaco. Los agentes potenciadores de la permeabilidad se caracterizan en general por ser del grupo de alcoholes aromáticos, cicloalifáticos o alifáticos, no ramificados o ramificados monovalentes de entre 4 y 12 átomos de carbono; cetonas o aldehídos cicloalifáticos o aromáticos de entre 4 y 10 átomos de carbono, cicloalcanoilamidas de C10-20 carbonos, ésteres alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos, N,N-di-(cadena corta) alquilsulfóxidos, aceites insaturados, terpenos y silicatos glicólicos. Una lista de agentes potenciadores de la permeabilidad incluye polietilén glicoles y surfactantes.

[0087] La permeabilidad del agonista opioide también se puede potenciar mediante oclusión del dispositivo de administración después de su aplicación en el sitio deseado sobre el paciente con, por ejemplo, un vendaje oclusivo. La

65

permeabilidad también se puede potenciar eliminando pelo del sitio de aplicación, por ejemplo, cortándolo, afeitándolo, o mediante el uso de un agente depilatorio. Otro planteamiento para potenciar la permeabilidad es mediante la aplicación de calor en el sitio del parche pegado, por ejemplo, con una lámpara de infrarrojos. Otros planteamientos para potenciar la permeabilidad del agonista opioide incluyen el uso de medios iontoforéticos.

5

[0088] En ciertas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica incluye un agente ablandador para modificar la piel en el punto de adherencia con el fin de fomentar la absorción del fármaco. Entre los agentes ablandadores adecuados se incluyen alcoholes superiores tales como dodecanol, undecanol, octanol, ésteres de ácidos carboxílicos, en los que el componente de alcohol también puede ser un alcohol polietoxilado, diésteres de ácidos dicarboxílicos, tales como di-n-butiladiapato, y triglicéridos, particularmente triglicéridos de cadena media de los ácidos caprílico/cáprico o aceite de coco. Otros ejemplos de agentes ablandadores adecuados son alcoholes multivalentes, por ejemplo, ácido levulínico, ácidos caprílicos, glicerol y 1,2-propanodiol los cuales también se pueden eterificar mediante polietilén glicoles.

10

15

[0089] En ciertas realizaciones, en el dispositivo de administración transdérmica de la presente invención se incluye un disolvente para el agonista opioide. Preferentemente, el disolvente disuelve el agonista opioide a un nivel suficiente, evitando de este modo la formación completa de sales. Una lista de disolventes adecuados incluye aquellos con por lo menos un grupo ácido. Resultan particularmente adecuados los monoésteres de ácidos dicarboxílicos tales como monometilglutarato y monometiladipato.

20

[0090] Otros compuestos farmacéuticamente aceptables que se pueden incluir en el dispositivo de administración transdérmica de la presente invención incluyen agentes potenciadores de la viscosidad, tales como derivados de celulosa, y gomas naturales o sintéticas, tales como goma guar.

25

[0091] En ciertas realizaciones de la presente invención, el dispositivo de administración transdérmica incluye además una capa protectora separable. La capa protectora separable se retira antes de la aplicación, y puede estar compuesta por materiales usados para la producción de la capa de refuerzo descrita anteriormente, siempre que se consiga que los mismos resulten separables, por ejemplo, mediante un tratamiento con silicona. Otros ejemplos de capas protectoras separables son politetra-fluoroetileno, papel tratado, alofana, y cloruro de polivinilo. En general, la capa protectora separable está en contacto con la capa adhesiva, y proporciona unos medios adecuados para mantener la integridad de la capa adhesiva hasta el momento de aplicación deseado.

30

[0092] En la técnica de los dispositivos de administración transdérmica se entiende bien que, para mantener una velocidad de flujo deseada durante un periodo de dosificación deseado, es necesario incluir un "exceso" de agente activo en el dispositivo de administración transdérmica en una cantidad que sea sustancialmente mayor que la cantidad a administrar al paciente durante el periodo de tiempo deseado. Por ejemplo, para mantener la velocidad de flujo deseada durante un periodo de tiempo de tres días, se considera necesario incluir en un dispositivo de administración transdérmica una cantidad mucho mayor que la que, de otro modo, sería el 100 % de una dosis de tres días del agente activo. El resto del agente activo permanece en el dispositivo de administración transdérmica. Únicamente aquella fracción de agente activo que sale del dispositivo de administración transdérmica resulta disponible para su absorción en la piel.

35

40

[0093] El término "exceso" significa, a efectos de la presente invención, la cantidad de analgésico opioide contenida en un dispositivo de administración transdérmica que no es entregada al paciente. El exceso es necesario para crear un gradiente de concentración suficiente mediante el cual el agente activo migrará desde el dispositivo de administración transdérmica a través de la piel de un paciente para producir un efecto terapéutico suficiente.

45

[0094] Preferentemente, el dispositivo de administración transdérmica de la presente invención se usa para una dosificación prolongada, liberando el agonista opioide de una manera constante o intermitente hacia el paciente, mientras el antagonista opioide contenido en las microesferas permanece sin capacidad de ser liberado o sin capacidad sustancial de ser liberado.

50

[0095] Los analgésicos no opioides que se pueden incluir en combinación con el agonista opioide son, por ejemplo, acetaminofeno, fenacetina y agentes antiinflamatorios no esteroideos. Los agentes antiinflamatorios no esteroideos adecuados incluyen aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam o isoxicam, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos. Otros agentes antiinflamatorios no esteroideos adecuados incluyen inhibidores de la cox-2 tales como celecoxib, DUP-697, flosulida, meloxicam, 6-MNA, L-745337, rofecoxib, nabumetona, nimesulida, NS-398, SC-5766, T-614, L-768277, GR-253035, JTE-522, RS-57067-000, SC-58125, SC-078, PD-138387, NS-398, flosulida, D-1367, SC-5766, PD-164387, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib, sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

60

65

5 [0096] Otros agentes activos que se pueden combinar con el agonista opioide pueden ser, por ejemplo, agentes antieméticos/antivértigo tales como clorpromacina, perfenacina, triflupromacina, proclorperacina, trietilperacina, metoclopramida, ciclicina, meclizina, escopolamina, difenhidramina, buclicina, dimenhidrato, y trimetobenzamida; antagonistas del receptor 5-HT₃ tales como ondansetrón, granisetón, y dolasetrón; agentes ansiolíticos tales como meprobamato, benzodiacepinas, buspirona, hidroxicina, y doxepina.

10 [0097] Se contempla que dispositivos de administración transdérmica previamente conocidos se pueden modificar incluyendo en la matriz, en el reservorio y/o en las capas adhesivas, microesferas contenedoras de antagonista opioide según se ha descrito anteriormente, para reducir el potencial de abuso de dichos dispositivos. Por ejemplo, los dispositivos de administración transdérmica para ser usados según la presente invención pueden usar ciertos aspectos descritos en la patente U.S. n.º 5.240.711 concedida a Hille, et al.; la patente U.S. n.º 5.225.199 concedida a Hidaka et al.; la patente U.S. n.º 4.588.580 concedida a Gale et al.; la patente U.S. n.º 5.069.909 concedida a Sharma et al.; la patente U.S. n.º 4.806.341 concedida a Chien et al.; la patente U.S. n.º 5.026.556 concedida a Drust et al.; y "Sustained Oral Mucosal Delivery in Human Volunteers", *J. Controlled Release*, de McQuinn, R. L. et al; (34) 1995 (243-250).

15 [0098] Los siguientes ejemplos no pretenden limitar la invención en modo alguno.

Ejemplo 1

20 [0099] Usando el procedimiento dado a conocer en este ejemplo, se prepararon múltiples lotes de microesferas cargadas con naltrexona usando polímeros de Láctido/Glicólido (65:35) de diferentes pesos moleculares (40 KD, 40 KD con 0,01 % cloruro de calcio, mezcla 50:50 de 40 KD y bajo peso molecular (aproximadamente 10 KD), y 11 KD).

25 [0100] Se fabricaron microesferas cargadas con naltrexona usando una técnica de extracción / evaporación de disolvente con doble emulsión de agua-en-aceite-en-agua (w/o/w). En este proceso, se disolvió naltrexona en solución salina tamponada con fosfato (PBS) (pH 7,4) que contenía, como emulsionante, un 0,05 % (peso/volumen) de alcohol de polivinilo (PVA), y la misma se mezcló con acetato de etilo que contenía poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA). La emulsificación se llevó a cabo por sonicación durante 15 segundos. La emulsión resultante se inyectó adicionalmente en PBS (pH 7,4) que contenía, como emulsionante, un 0,05 % (peso/volumen) de PVA para producir una emulsión doble w/o/w. A continuación, la dispersión se agitó a una temperatura constante durante 30 minutos. Para extraer acetato de etilo de la primera emulsión hacia la fase externa, se adicionó continuamente a una velocidad de 3 ml / minuto una segunda solución de tampón (pH 7,4) que contenía un 0,05 % (peso/volumen) de PVA. La temperatura de la segunda emulsión durante toda la fase de extracción/evaporación del disolvente se mantuvo constante usando un circulador de baja temperatura. Las microesferas resultantes cargadas con naltrexona se recogieron mediante filtración al vacío y se lavaron tres veces con PBS. A continuación, las microesferas se secaron al vacío durante la noche y se almacenaron a 4 °C.

35 [0101] En la siguiente Tabla 1 se expone la carga de naltrexona para las microesferas.

40

Tabla 1

Polímero	Carga de naltrexona de la microesfera completa
40 KD	42,2 %
40 KD y 0,01 % Cloruro de calcio	42,3 %
Mezcla 50:50 de 40 KD y bajo peso molecular (aproximadamente 10 KD)	39,3 %
11 KD	28,8 %

Ejemplo 2

45 [0102] La microesfera preparada en el Ejemplo 1 se expuso a condiciones de extracción simuladas para determinar el grado de liberación in-vitro de naltrexona a partir de las microesferas. Las extracciones se realizaron usando NaCl 0,5 N, tampón de fosfato pH 6,5. El tamaño de la muestra fue microesferas de 100 mg y la liberación de naltrexona se midió a 0,5; 1 y 4 horas. Los resultados se exponen en la Tabla 2 y la Figura 5.

Tabla 2

Polímero	Contenido de Ntx (por microesfera de 100 mg)	Liberación a 30 minutos	Liberación a 1 hora	Liberación a 4 horas
11 KD	28,8 mg como Base	54,7 %	57,8 %	64,6 %
40 KD	42,2 mg como Base	0	1,2 %	1,2 %
Mezcla 50:50 de 40 KD y bajo peso molecular (aproximadamente 10 KD)	39,3 mg como Base	6,4 %	7,6 %	14,0 %
40 KD y 0,01% cloruro de calcio	42,3 mg como Base	2,4 %	3,5 %	5,9 %

5 **[0103]** Basándose en la cantidad de antagonista liberado desde cualquier formulación dada de las microesferas, la cantidad de antagonista cargada en las microesferas se puede ajustar para obtener la liberación de una cantidad deseada al producirse una manipulación indebida.

5 **Ejemplo 3 (profético)**

10 **[0104]** Se preparan microesferas de la manera siguiente. Se mezcla naltrexona con cantidades requeridas de gelatina, Tween 80 y agua, y la misma se calienta. A continuación, la mezcla se dispersa en una mezcla de monoestearato de aluminio, Span 80 y aceite de semilla de soja para formar una microemulsión. La microemulsión se homogeneiza mediante un microfluidificador. Seguidamente, la microemulsión se dispersa en una solución de PLGA-acetonitrilo. A continuación, el acetonitrilo se elimina de la emulsión mediante evaporación bajo presión atmosférica, formando de este modo microesferas que contienen naltrexona que se incorporarán a un dispositivo de administración transdérmica.

15 **Ejemplo 4 (profético)**

20 **[0105]** Se prepara un parche transdérmico según la descripción del documento WO 96/19975 concedido a LTS GMBH, publicado el 4 de julio de 1996, con la adición de microesferas contenedoras de naltrexona preparadas según el Ejemplo 1, de la manera siguiente:

25 **[0106]** Se homogeneiza lo siguiente: 1,139 g de una solución de poliacrilato al 47,83 peso/peso % con un copolímero de acrilato auto-reticulante que contiene 2-etilhexilacrilato, acetato de vinilo, ácido acrílico (agente de disolución: acetato de etilo:heptano:isopropanol:toluol:acetilacetato en la relación de 37:26:26:4:1), 100 g de ácido levulínico, 150 g de oleiloleato, 100 g de polivinilpirrolidona, 150 g de etanol, 200 g de acetato de etilo y 100 g de base de buprenorfina. La mezcla se agita durante aproximadamente 2 horas y a continuación se examina visualmente para confirmar que todas las sustancias sólidas se han disueltas. La pérdida por evaporación se controla con el método de repeticiones de pesaje y compensación del disolvente con la adición, si fuera necesario, de acetato de etilo. Seguidamente, la mezcla se combina con las microesferas de naltrexona preparadas como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1. A continuación esta mezcla se transfiere a una hoja de poliéster transparente de una anchura de 420 mm. El disolvente se elimina mediante secado con aire calentado. Seguidamente, la película de sellado se cubre con una hoja de poliéster. Se corta una superficie de aproximadamente 16 cm² con la ayuda de la herramienta de corte apropiada.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de administración transdérmica que comprende:
5 una capa de matriz polimérica que comprende un agonista opioide con microesferas entremezcladas que comprenden un antagonista opioide, y en donde las microesferas se encuentran en un tamaño medio de entre 1 y 500 μm de diámetro.
2. Dispositivo de administración transdérmica de la reivindicación 1, en el que las microesferas comprenden el antagonista opioide dispersado en una matriz polimérica.
10
3. Dispositivo de administración transdérmica de la reivindicación 1, en el que las microesferas se encuentran en un tamaño medio de entre 125 y 200 μm , entre 50 y 100 μm , entre 1 y 200 μm , entre 1 y 100 μm , o entre 1 y 300 μm de diámetro.
15
4. Dispositivo de administración transdérmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el antagonista opioide se hace liberable si el dispositivo de administración transdérmica se mastica, se empapa, se perfora, se rasga, o se somete a cualquier otro tratamiento que altere la integridad de las microesferas; y/o en donde el efecto del agonista opioide se bloquea por lo menos parcialmente cuando el dispositivo de administración se mastica, se machaca o se disuelve en un disolvente, o se somete a cualquier otro tratamiento que altere la integridad de las microesferas, y se administra oral, intranasal, parenteral o sublingualmente.
20
5. Dispositivo de administración transdérmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la capa de matriz polimérica comprende un material seleccionado del grupo compuesto por polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/etilacrilato, copolímeros de acetato de etilenvinilo, siliconas, caucho, homo-, co- o polímeros en bloque sintéticos de tipo caucho, ésteres poliacrílicos y los copolímeros de los mismos, poliuretanos, poliisobutileno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímero de cloruro de vinilo-acetato de vinilo, polímero de polimetacrilato (hidrogel), cloruro de polivinilideno, poli(tereftalato de etileno), copolímero de etileno-alcohol vinílico, copolímero de etileno-viniloxietanol, siliconas (por ejemplo, copolímeros de silicona tales como copolímeros de polisiloxano-polimetacrilato), polímeros de celulosa (por ejemplo, etil celulosa, y ésteres de celulosa), policarbonatos, politetrafluoroetileno y mezclas de los mismos.
25
30
6. Dispositivo de administración transdérmica de la reivindicación 5, en el que la matriz se selecciona del grupo compuesto por polímeros de silicona, polímeros de silicona que son reticulables, copolímeros que tienen unidades de dimetil y/o dimetilvinil siloxano que se pueden reticular, copolímeros en bloque basados en estireno y 1,3-dienos, poliisobutilenos, polímeros basados en acrilato y/o metacrilato.
35
7. Dispositivo de administración transdérmica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una capa adhesiva adyacente a, y en contacto con, la capa de matriz polimérica y permeable al agonista opioide.
40
8. Dispositivo de administración transdérmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 6, en el que la capa de matriz polimérica es una capa adhesiva.
9. Dispositivo de administración transdérmica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el dispositivo de administración transdérmica es un dispositivo seleccionado del grupo compuesto por un parche transdérmico, una escayola transdérmica, un disco transdérmico, y un dispositivo transdérmico y iontoforético.
45

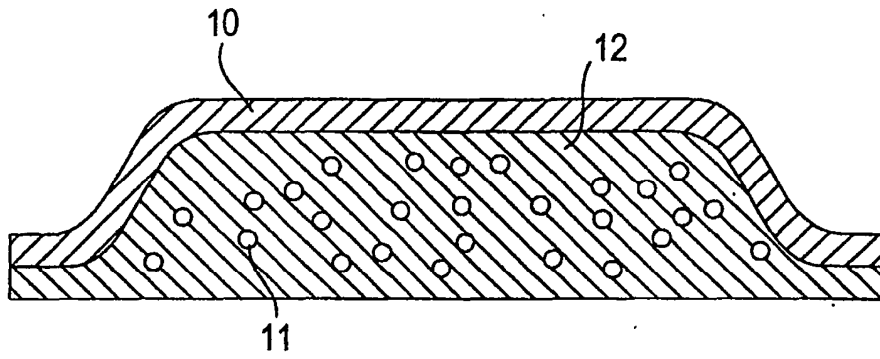


FIG. 1

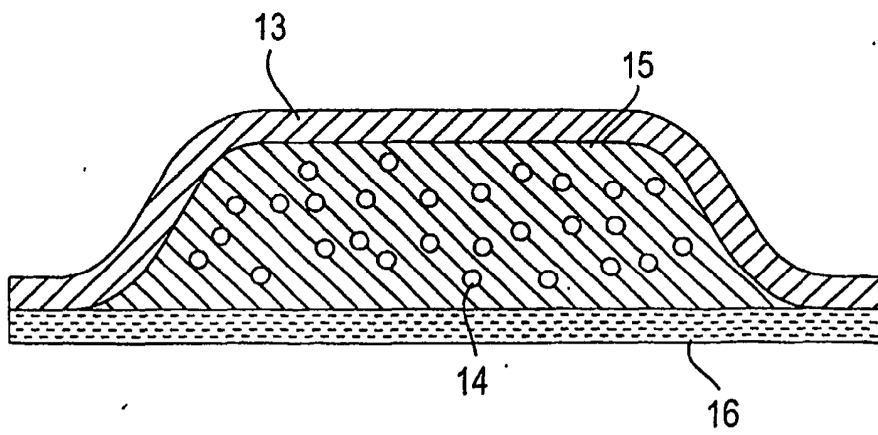


FIG. 2

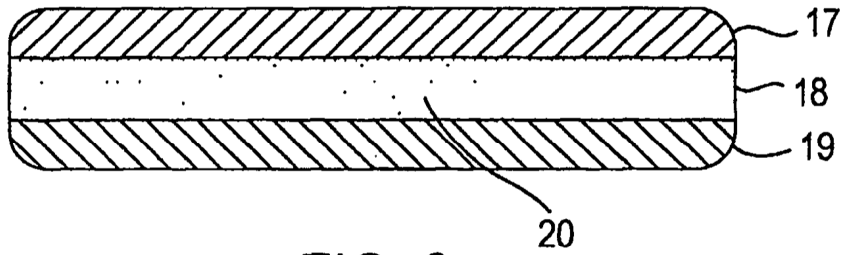


FIG. 3

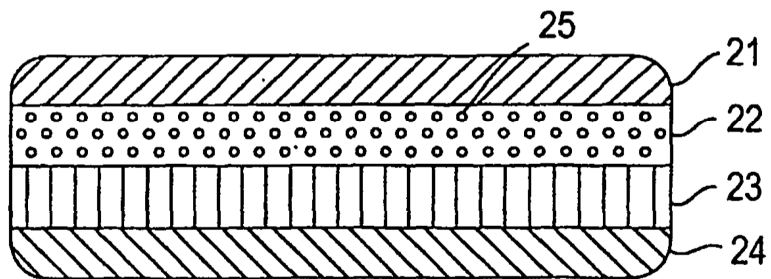


FIG. 4

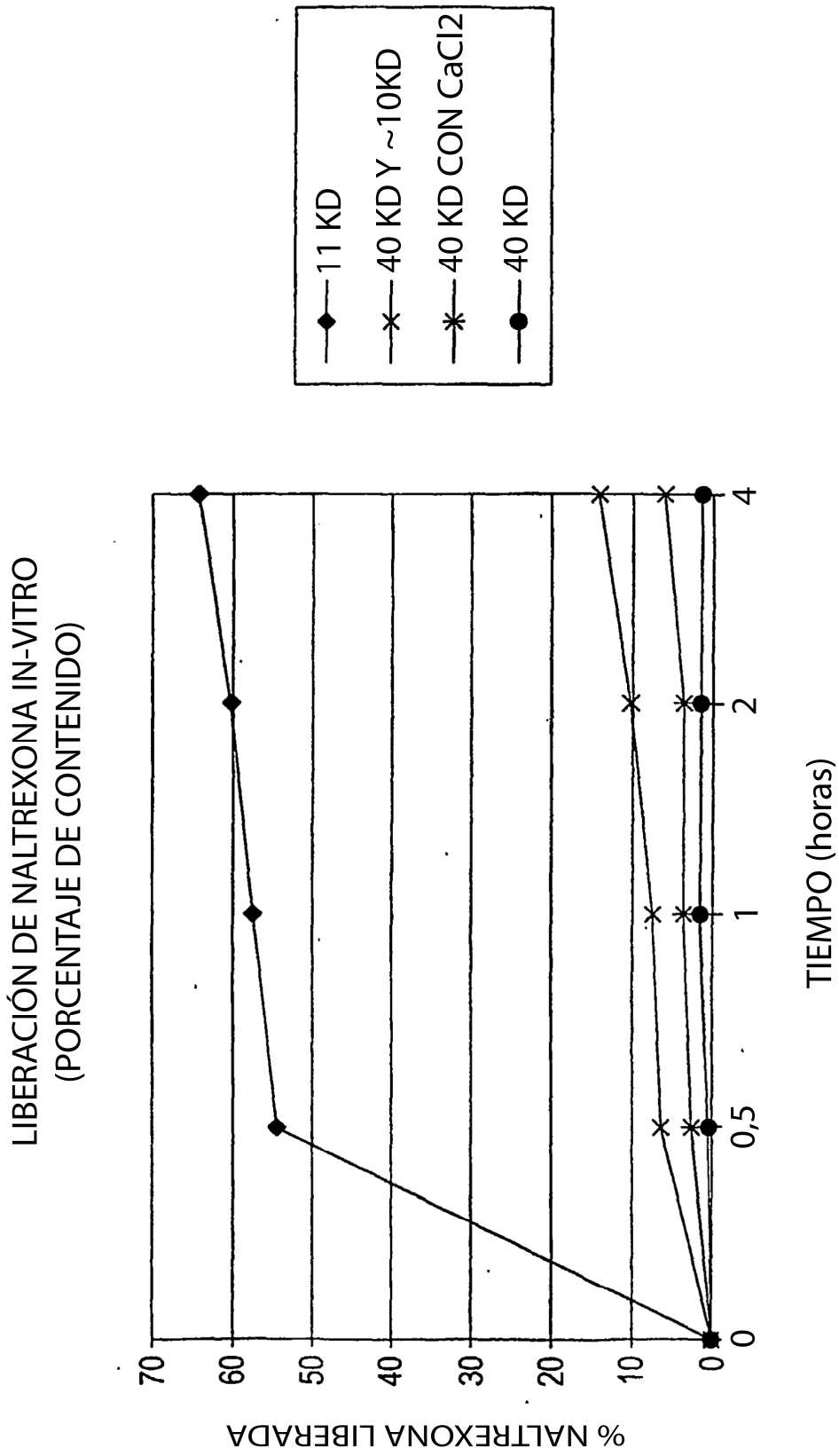


FIG. 5