

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 913**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61K 31/445** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 47/32** (2006.01)  
**A61K 31/4468** (2006.01)  
**A61M 37/00** (2006.01)  
**A61M 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2011 PCT/GB2011/051658**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.03.2012 WO12032337**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2011 E 11767034 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 2613784**

54 Título: **Dispositivo de administración transdérmica de un fármaco**

30 Prioridad:

**07.09.2010 US 380539 P**

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

**12.03.2018**

73 Titular/es:

**EMPLICURE AB (100.0%)  
Virdings allé 32B  
754 50 Uppsala, SE**

72 Inventor/es:

**ENGQVIST, HÅKAN;  
BREDENBERG, SUSANNE;  
PETTERSSON, ANDERS;  
LUNDQVIST, THOMAS;  
DAHLGREN, ANNA y  
SÅGSTRÖM, ANDERS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 658 913 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 un fármaco

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a un nuevo dispositivo de administración transdérmica de un fármaco, que incluye una composición farmacéutica no susceptible de abuso, que permite liberar controladamente ingredientes activos, tales como analgésicos opioides, para su administración transdérmica.

**Antecedentes**

10 La inclusión o análisis en la presente memoria de un documento aparentemente ya publicado no debe tomarse necesariamente como aceptación de que el documento forme parte del estado de la técnica, o del conocimiento general común.

Los opioides se utilizan ampliamente en medicina como analgésicos, por ejemplo en el tratamiento de pacientes con dolor intenso, dolor crónico, o para controlar el dolor tras la cirugía. De hecho, en la actualidad está aceptado que no existen agentes terapéuticos más efectivos a la hora de paliar el dolor intenso.

15 El término "opioide" generalmente se usa para describir un fármaco que activa los receptores opioides, que se encuentran en el cerebro, la médula espinal y el intestino. Existen tres clases de opioides:

- (a) alcaloides de opio naturales. Estos incluyen la morfina y la codeína;
- (b) compuestos cuya estructura química es similar a los alcaloides naturales. Los compuestos denominados semi-sintéticos se producen mediante la modificación química de estos últimos, e incluyen por ejemplo diamorfina (heroína), oxycodona e hidrocodona; y
- 20 (c) compuestos verdaderamente sintéticos, tales como el fentanilo y la metadona. Tales compuestos pueden ser completamente diferentes a los compuestos naturales, en términos de sus estructuras químicas.

En las tres clases principales de receptores opioides ( $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ ), las propiedades analgésicas y sedantes de los opioides se derivan principalmente del agonismo en el receptor  $\mu$ .

25 Los analgésicos opioides se utilizan para tratar el dolor intenso y crónico del cáncer, a menudo en combinación con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), así como también el dolor agudo (por ejemplo, durante la recuperación de una cirugía, y el dolor irruptivo). Adicionalmente, su uso está aumentando en el tratamiento del dolor crónico no maligno.

30 La gestión óptima del dolor crónico requiere una cobertura permanente. A este respecto, a los pacientes con cáncer que requieren opiáceos generalmente se les administran opioides de liberación lenta (morfina, oxycodona o cetobemidona, o fentanilo transdérmico o buprenorfina de liberación lenta). Las formulaciones farmacéuticas capaces de liberar prolongadamente ingredientes activos permiten al paciente obtener tal analgesia de referencia, con un número mínimo de dosis por día. Esto mejora a su vez el cumplimiento terapéutico por parte del paciente, y minimiza la interferencia con su estilo de vida y, por lo tanto, con su calidad de vida.

35 Los sistemas de administración transdérmica de fármacos de fentanilo comprenden parches (por ejemplo, DURAGESIC®) que se aplican en la piel, para liberar este potente analgésico opioide que la circulación sistémica absorbe lentamente a través de la piel. El dolor puede aliviarse por un periodo de hasta 3 días aplicando un único parche. Los parches transdérmicos de buprenorfina (por ejemplo, BUTRANS®) alivian el dolor por un periodo de hasta 7 días tras administrar un único parche.

40 En el diseño de formulaciones de liberación progresiva de fármacos extremadamente potentes, tales como los opiáceos, debe eliminarse el riesgo de "descarga prematura" en vista del riesgo de efectos secundarios graves y, en ocasiones, letales. En segundo lugar, en algunos casos, los pacientes pueden abusar de su medicación opioide, p. ej. mediante la manipulación deliberada (y en ocasiones involuntaria) de una formulación de liberación prolongada, para obtener una absorción más inmediata del opioide y un efecto más rápido de alivio del dolor. En tercer lugar, un problema constante de los analgésicos opioides potentes, tales como el fentanilo, es el abuso por parte de los drogadictos. Los adictos a menudo aplican técnicas innovadoras para abusar de formulaciones farmacéuticas, por ejemplo, a través de uno o más de los siguientes procesos:

- (a) extraer una gran cantidad de ingrediente activo de dicha formulación utilizando un eluyente apropiado, tal como un ácido y/o alcohol, para formar una solución que luego se inyecta por vía intravenosa. Esto puede hacerse con relativa facilidad con la mayoría de las formulaciones farmacéuticas disponibles comercialmente, lo que las hace inseguras o "susceptibles de abuso";
- 50 (b) calentar (y luego fumar);
- (c) aplastar comprimidos (y luego inhalar los mismos); y/o
- (d) en el caso de un parche, hacer un té (y luego beberse).

Por lo tanto, existe una clara necesidad clínica de una formulación farmacéutica efectiva que pueda tratar el dolor severo, por ejemplo, mediante la liberación progresiva de ingredientes activos (tales como analgésicos opiáceos), al tiempo que minimice la posibilidad de la descarga prematura, el uso indebido por parte de pacientes en tratamiento con opioides, y/o el abuso por parte de adictos.

5 Una solución sugerida para estos problemas consiste en incorporar la sustancia activa en una matriz polimérica (véanse, por ejemplo, los documentos US2003/0118641 y US2005/0163856), lo que permite la liberación lenta de la sustancia activa. Sin embargo, esta solución no resulta adecuada ya que un consumidor de drogas podría liberar la sustancia activa de la matriz polimérica mezclándola con un disolvente (antes de la ingestión, o bien puede ingerirse el disolvente junto con la matriz polimérica/sustancia activa), o aplastando la matriz polimérica.

10 Las cerámicas se están volviendo cada vez más útiles en el campo médico, en vista del hecho de que son duraderas y lo suficientemente estables como para resistir el efecto corrosivo de los fluidos corporales.

Por ejemplo, los cirujanos utilizan materiales biocerámicos para reparar y reemplazar caderas humanas, rodillas, y otras partes del cuerpo. También se están utilizando cerámicas para reemplazar válvulas cardíacas enfermas. Cuando se utilizan en el cuerpo humano a modo de implantes, o incluso como revestimientos para reemplazos metálicos, los materiales cerámicos pueden estimular el crecimiento óseo, promover la formación de tejidos, y proporcionar protección frente al sistema inmune. En aplicaciones dentales el uso de cerámicas incluye implantes dentales y aparatos ortopédicos.

15 También es conocido el uso potencial de cerámicas a modo de rellenos o portadores en formulaciones farmacéuticas de liberación controlada. Véanse por ejemplo los documentos EP 947 489 A, US 5.318.779, WO 2008/118096, de Lasserre y Bajpai, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 15, 1 (1998), de Byrne y Deasy, *Journal of Microencapsulation*, 22, 423 (2005)), y de Levis y Deasy, *Int. J. Pharm.*, 253, 145 (2003)).

20 En particular, tanto en *J. Biomed. Mater. Res.*, 87A, 156 (2008), de Rimoli y col., como en la solicitud de patente de Estados Unidos 2006/0165787 y en las solicitudes de patente internacionales WO 2006/096544, WO 2006/017336 y WO 2008/142572, se desvelan diversas sustancias cerámicas para la liberación controlada de ingredientes activos, estando dirigidos los dos últimos documentos total o parcialmente a los analgésicos opioides, siendo la resistencia mecánica de las estructuras cerámicas la que imparte la resistencia al abuso.

25 Los procedimientos empleados en estos documentos habitualmente implican la incorporación de ingredientes activos en materiales cerámicos porosos preformados, que comprenden por ejemplo halosita porosa, caolín, óxido de titanio, óxido de zirconio, óxido de escandio, óxido de cerio y óxido de itrio. A este respecto, la carga del ingrediente activo habitualmente comprende inmersión, extrusión-esferonización y/o criopeletización. Es conocida la dificultad a la hora de infundir un fármaco en una estructura cerámica porosa preformada. De hecho, en el caso de los opiáceos, se considera que dicha metodología de incorporación del ingrediente activo no permitirá una carga suficiente del mismo, como para proporcionar dosis apropiadas para una gestión eficaz del dolor terapéutico durante un tiempo prolongado, dado que la infusión del ingrediente activo en los poros preformados resulta complicada de hacer.

30 En el documento WO 2008/142572, los fármacos se incorporan durante la formación de un portador de cerámica, utilizando cerámicas químicamente unidas, tales como aluminato de calcio o silicato de calcio. Aunque esto conlleva la incorporación de una mayor cantidad de fármaco de lo que es el caso habitual en los materiales cerámicos preformados, la resistencia mecánica y la estabilidad química de las estructuras cerámicas descritas en el documento WO 2008/142572 son limitadas, en términos relativos, especialmente en condiciones ácidas. Véase también *J. Pharm. Sci.*, 99, 219 (2010), de Forsgren y col., y *J. Control. Release* (2010) de Jämstorp y col., *en prensa*.

35 En el documento WO 02/13787 se describe un material compuesto que presenta un agente beneficioso, asociado con al menos una porción de un componente de área superficial extensa, para aumentar la biodisponibilidad y/o la actividad del agente beneficioso. El componente de área superficial extensa puede formarse a partir de un material que tenga una dureza superior a la del agente beneficioso, y puede formarse a partir de óxidos metálicos, nitruros metálicos, carburos metálicos, fosfatos metálicos, materiales carbonosos, materiales cerámicos y mezclas de los mismos. El agente beneficioso puede asociarse con el componente de área superficial extensa por medio de pulverización, cepillado, prensado, revestimiento por inmersión, revestimiento en polvo, nebulización y/o deposición de vapor químico.

40 En *Expert Opin. Drug Deliv.*, 6, 343 (2009)), de Banga, se describen diversos procedimientos para potenciar el suministro de fármacos por administración transdérmica, que incluyen el revestimiento directo sobre microagujas y la administración a través de microagujas huecas. Véanse también las solicitudes de patente internacionales WO 03/090729 y WO 2009/113856, la patente de Estados Unidos n.º US 6.334.856, y la solicitud de patente de Estados Unidos n.º US 2009/0200262.

45 En el documento US 2007/0123837 se describe una interfaz para un dispositivo de administración transdérmica de fármacos. La interfaz puede proporcionarse en forma de una placa plana que incluya proyecciones dispuestas bidimensionalmente, capaces de perforar la piel, y múltiples aberturas capaces de administrar un fármaco,

dispuestas respectivamente en correspondencia con las proyecciones. Las proyecciones pueden tener una forma cónica o piramidal, y la placa plana y las proyecciones pueden estar formadas por un metal, una aleación o una cerámica. En uso, por ejemplo en un dispositivo de administración transdérmica de fármacos, puede retenerse un fármaco en forma líquida en una capa de contención de fármaco por encima de la placa plana. Cuando se presiona la placa plana contra la piel, las múltiples proyecciones perforarán la piel y se transferirá el fármaco desde la capa que contiene el fármaco, por las múltiples aberturas proporcionadas en correspondencia con las proyecciones, a través de los agujeros formados en la piel.

También se desvela un dispositivo de administración de agentes bioactivos a través de la piel en el documento WO 03/092785. El dispositivo incluye múltiples miembros perforadores de la piel y un revestimiento de fosfato de calcio poroso, adaptado a modo de soporte y proporcionado en al menos parte de los miembros perforadores de la piel. El revestimiento incluye al menos un agente bioactivo y los miembros perforadores de la piel pueden estar formados a partir de metales, cerámicas, plásticos, semiconductores, o materiales compuestos.

Cada uno de estos documentos se refiere a la posibilidad de cargar y/o combinar un ingrediente activo con un dispositivo de administración u otro soporte preformado, ya sea por medio de una capa separada de contención de fármaco, proporcionada en combinación con el dispositivo, o de un revestimiento aplicado al dispositivo.

### Divulgación de la invención

De acuerdo con la invención, se proporciona un dispositivo de administración transdérmica de fármaco que comprende un elemento de suministro de fármaco, que define una superficie de contacto para su ubicación contra la piel del paciente, durante el uso, incluyendo el elemento de suministro de fármaco una composición farmacéutica de liberación progresiva, que comprende un ingrediente farmacéutico activo entremezclado (dispersado) homogéneamente dentro de los poros de una red sólida continua, que comprende un material portador para el ingrediente farmacéutico activo y que posee una resistencia mecánica suficiente para mantener la integridad general de la red, cuando se aplique una fuerza de al menos aproximadamente 1 kg-fuerza/cm<sup>2</sup> a la misma. El término "liberación progresiva" se emplea en el presente documento como sinónimo del término "liberación controlada", y los expertos en la materia entenderán que incluye composiciones que proporcionen, y/o estén adaptadas para proporcionar, una liberación "progresiva", "prolongada" y/o "extendida" de un fármaco (liberándose el fármaco a una velocidad suficientemente retardada como para producir una respuesta terapéutica durante un período de tiempo requerido).

Hemos observado que las composiciones utilizadas en la invención proporcionan ventajosamente la liberación de un ingrediente activo que es sustancialmente uniforme y/o casi constante, durante un período de tiempo prolongado. En una realización, una velocidad de liberación casi constante puede variar durante un intervalo de dosificación entre aproximadamente 30 minutos (por ejemplo, aproximadamente 6 a aproximadamente 12 horas) a aproximadamente días (p. ej. aproximadamente 7 días, por ejemplo aproximadamente 5, tal como aproximadamente 3 días). La liberación constante puede definirse adicionalmente como una composición que pueda mantener una concentración de estado estable en un fluido corporal, que no se desvíe más de aproximadamente el 20 % (por ejemplo, aproximadamente el 10 %) del valor medio durante el intervalo de dosificación.

La red de la composición farmacéutica de liberación progresiva puede formarse directamente a partir de un material que posea inherentemente una alta resistencia mecánica, o bien puede formarse como consecuencia de una reacción química entre una o más sustancias o materiales precursores, formando así la red tridimensional *in situ*. A este respecto, la red puede diseñarse para que sea inerte de las siguientes maneras:

(a) la estabilidad fisicoquímica general en condiciones de almacenamiento normales, que incluyen temperaturas de entre aproximadamente -80 °C y aproximadamente 50 °C (preferiblemente de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 40 °C, y más preferiblemente temperaturas ambiente, tales como entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 °C), presiones de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2 bares (preferiblemente a presión atmosférica), humedades relativas de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 95 % (preferiblemente de entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 75 %), y/o la exposición a aproximadamente 460 lux de luz UV/visible durante períodos prolongados (es decir, superiores o iguales a seis meses). En tales condiciones se observa que las redes de material portador, como las descritas en la presente memoria, presentan una degradación/descomposición química inferior a aproximadamente un 5 %, por ejemplo inferior a aproximadamente un 1 %, según lo anterior;

(b) resulta particularmente importante, cuando el ingrediente activo que se emplea es un analgésico opioide, la estabilidad físico-química general en condiciones ácidas, alcalinas y/o alcohólicas (por ejemplo, etanólicas) a temperatura ambiente y/o a temperaturas elevadas (por ejemplo, de hasta aproximadamente 200 °C), que puede tener como resultado una degradación inferior al 15 %, evitando así la posibilidad de extracción deliberada *ex vivo* del fármaco para abusar de la misma (por ejemplo, mediante su extracción con ácido o alcohol, seguida de la inyección, o mediante el calentamiento de una composición de la invención y la inhalación posterior del vapor o humo desprendidos, por parte de un adicto a los opiáceos); y

(c) nuevamente, la estabilidad física general resulta particularmente importante cuando el ingrediente activo que se emplea es un analgésico opioide, por ejemplo una alta resistencia mecánica al impacto que reduzca la posibilidad de pulverización o molienda mecánica con vistas a la extracción del ingrediente activo, según lo

definido en el punto (b) anterior, o la posibilidad de que un adicto a los opiáceos esnife directamente el polvo resultante.

Con referencia al punto (c) anterior, a este respecto resulta preferible que la red muestre una resistencia a la compresión superior a aproximadamente 1 MPa, por ejemplo superior a aproximadamente 5 MPa, por ejemplo aproximadamente 10 MPa a nivel microestructural y nanoestructural, que sea suficientemente elevada para resistir la descomposición del material al nivel microestructural, es decir inferior a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ .

A este respecto, el concepto de red con una "alta resistencia mecánica" también abarca que la estructura de dicha red mantenga su integridad general (por ejemplo, forma, tamaño, porosidad, etc.) cuando se aplique una fuerza de aproximadamente 1 kg-fuerza/cm<sup>2</sup>, tal como aproximadamente 5 kg-fuerza/cm<sup>2</sup>, tal como aproximadamente 7,5 kg-fuerza/cm<sup>2</sup>, p.ej. aproximadamente 10,0 kg-fuerza/cm<sup>2</sup>, preferiblemente aproximadamente 15 kg-fuerza/cm<sup>2</sup>, más preferiblemente aproximadamente 20 kg-fuerza/cm<sup>2</sup>, por ejemplo aproximadamente 50 kg-fuerza/cm<sup>2</sup>, especialmente aproximadamente 100 kg-fuerza/cm<sup>2</sup> o incluso aproximadamente 125 kg-fuerza/cm<sup>2</sup>, utilizando técnicas rutinarias de prueba de resistencia mecánica conocidas por los expertos (por ejemplo la denominada "prueba de compresión" o "prueba de compresión diametral", empleando un instrumento adecuado tal como el producido por Instron (la "Prueba Instron", en la que se comprime una muestra, se registra la deformación a diversas cargas, se calculan los esfuerzos y tensiones de compresión y se trazan en forma de diagrama de esfuerzo-tensión, que se utiliza para determinar el límite elástico, el límite proporcional, el límite de deformación, la resistencia de deformación y (para algunos materiales) la fuerza compresiva)). Cuando la estructura de la red es particulada, al menos aproximadamente un 40 % (por ejemplo, al menos aproximadamente un 50 %, tal como al menos aproximadamente un 60 %, preferiblemente al menos aproximadamente un 75 %, y más preferiblemente al menos aproximadamente un 90 %) de las partículas (ya sean partículas primarias o secundarias) mantendrán su integridad en estas condiciones.

El material portador que forma la red sólida y continua de la composición es preferiblemente inorgánico, pero también puede comprender un plástico o material polimérico inerte, tal como poliácilato o un copolímero del mismo, polietilenglicol, óxido de polietileno, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, polimetilmetacrilato, y similares.

En ciertas realizaciones de la invención, la base de material portador puede ser uno o más materiales cerámicos.

Se entenderá que el término "cerámica/o" incluye los compuestos formados entre elementos metálicos y no metálicos, frecuentemente óxidos, nitruros y carburos que puedan formarse y/o procesarse mediante algún tipo de proceso de curado, que a menudo incluye la acción del calor. A este respecto, los materiales de arcilla, cemento y vidrios están incluidos dentro de la definición de cerámica (Callister, "Material Science and Engineering, An Introduction", de John Wiley e hijos, 7ma edición (2007)).

Resulta preferible que el material cerámico empleado tenga una base de aluminato, tal como aluminato cálcico o, más preferiblemente, un silicato tal como silicato de aluminio (alúmina). Sin embargo, también puede ser un óxido y/o un óxido doble, y/o un nitruro y/o un carburo de cualquiera de los elementos silicio, aluminio, carbono, boro, titanio, circonio, tántalo, escandio, cerio, itrio, o combinaciones de los mismos.

Los materiales preferidos incluyen silicato de aluminio y/o hidrato de silicato de aluminio (cristalino o amorfo). Algunos ejemplos no limitantes incluyen caolín, dickita, haloisita, nacrita, ceolita, ilita, o combinaciones de los mismos, preferiblemente haloisita. El tamaño de grano del material cerámico (por ejemplo, silicato de aluminio) puede estar por debajo de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , preferiblemente por debajo de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , y particularmente por debajo de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , medido por difracción láser en el modo de volumen promedio (por ejemplo, tamaño original de Malvern). Los granos pueden tener cualquier forma (por ejemplo, esférica, redondeada, de aguja, de placa, etc.).

Las cerámicas pueden comprender cerámicas unidas químicamente (cerámicas no hidratadas, parcialmente hidratadas o totalmente hidratadas, o combinaciones de las mismas). Algunos ejemplos no limitantes de sistemas cerámicos unidos químicamente incluyen fosfato de calcio, sulfatos de calcio, carbonatos de calcio, silicatos de calcio, y aluminatos de calcio. Las composiciones químicas preferidas incluyen aquellas a base de cerámicas unidas químicamente, las cuales, tras la hidratación de una o más sustancias precursoras apropiadas, consumirán una cantidad controlada de agua para formar una red con alta resistencia mecánica. Los sistemas preferidos disponibles son aquellos a base de aluminatos y silicatos, que consumen una gran cantidad de agua. Pueden utilizarse fases tales como CA2, CA, CA3 y C12A7, y C2S y C3S en estado cristalino o amorfo (C=CaO, A=Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, SiO<sub>2</sub>=S de acuerdo con la terminología de cemento común), habitualmente comercializadas. Las fases de aluminato de calcio y/o silicato de calcio pueden utilizarse como fase separada, o como mezclas de fases. Las fases mencionadas anteriormente, todas en su forma no hidratada, actúan como la fase aglutinante (el cemento) en el material portador, al hidratarse.

El tamaño de grano medio de cualquier partícula de polvo precursor de cerámica puede estar por debajo de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ . Esto ayuda a mejorar la hidratación. Tal material precursor puede transformarse en una microestructura de tamaño nanométrico

- 5 durante la hidratación. Esta reacción implica la disolución del material precursor, y la posterior precipitación repetida de hidratos de tamaño nanométrico en el agua (solución) y sobre el material precursor no hidratado remanente. Esta reacción continúa favorablemente hasta que se hayan transformado los materiales precursores y/o hasta que se mida una porosidad preseleccionada, determinada por hidratación parcial utilizando el tiempo y la temperatura, así como también el H<sub>2</sub>O en el líquido y/o la humedad.
- En otras realizaciones (por ejemplo, preferidas) de la invención, el material portador de la red de la composición puede ser a base de uno o más materiales de geopolímero.
- 10 Los expertos en la materia comprenderán que el término “geopolímero” incluye o quiere decir cualquier material seleccionado de la clase de materiales de aluminosilicato sintéticos o naturales, que pueden formarse por reacción de una sustancia precursora de aluminosilicato (preferiblemente en forma de polvo) con un líquido acuoso alcalino (por ejemplo, una solución), preferiblemente en presencia de una fuente de sílice.
- El término “fuente de sílice” debe interpretarse como inclusivo de cualquier forma de óxido de silicio, como SiO<sub>2</sub>, que incluya un silicato. Los expertos en la materia apreciarán que la sílice puede fabricarse en varias formas, que incluyen vidrio, cristal, gel, aerogel, sílice pirógena (o sílice pirogénica) y sílice coloidal (por ejemplo, Aerosil).
- 15 La naturaleza de las sustancias precursoras de aluminosilicato adecuadas habitualmente (pero no necesariamente) es cristalina, incluyendo caolín, dickita, haloisita, nacrita, zeolita, illita, preferiblemente zeolita, haloisita o caolín deshidroxilados y, más preferiblemente, metacaolín (es decir, caolín deshidroxilado). La deshidroxilación (por ejemplo del caolín) se lleva a cabo preferiblemente por calcinación (es decir, calentamiento) de aluminosilicato hidroxilado a temperaturas superiores a 400 °C. Por ejemplo, puede prepararse metacaolín como describen Stevenson y Sagoe-Crentsil en J. Mater. Sci., 40, 2023 (2005), y Zoulgami y col. en Eur. Phys J. AP, 19, 173 (2002), y/o como se describe a continuación. También puede fabricarse aluminosilicato deshidroxilado por condensación de una fuente de sílice y un vapor que comprenda una fuente de alúmina (por ejemplo, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).
- 20 También pueden fabricarse sustancias precursoras utilizando procedimientos de sol-gel, que habitualmente conducen a precursores de aluminosilicato en polvo amorfo (o parcialmente cristalinos) de tamaño nanométrico, como describen Zheng y col. en J. Materials Science, 44, 3991-3996 (2009)). Esto da como resultado una microestructura más fina del material endurecido. (Tal ruta de sol-gel también puede utilizarse en la fabricación de sustancias precursoras, para los materiales cerámicos unidos químicamente descritos anteriormente).
- 25 Si se proporciona en forma de un polvo, el tamaño de grano medio de las partículas precursoras de aluminosilicato estará por debajo de aproximadamente 500 μm, preferiblemente por debajo de aproximadamente 100 μm, más preferido por debajo de aproximadamente 30 μm.
- En la formación de materiales geopolímeros, tales sustancias precursoras pueden disolverse en una solución alcalina acuosa, por ejemplo con un valor de pH de al menos aproximadamente 12, tal como al menos aproximadamente 13. Las fuentes adecuadas de iones de hidróxido incluyen bases inorgánicas fuertes, tales como hidróxidos (por ejemplo, hidróxido de sodio) de metales alcalinos o alcalinotérreos (por ejemplo Ba, Mg, o más preferiblemente Ca, o especialmente Na o K, o combinaciones de los mismos). La relación molar entre cationes metálicos y agua puede variar entre aproximadamente 1:100 y aproximadamente 10:1, preferiblemente entre aproximadamente 1:20 y aproximadamente 1:2.
- 35 Preferiblemente se agrega una fuente de sílice (por ejemplo un silicato, tal como SiO<sub>2</sub>) a la mezcla de reacción, por algún medio. Por ejemplo, el líquido acuoso alcalino puede comprender SiO<sub>2</sub>, formando lo que a menudo se denomina vidrio soluble en agua, es decir, una solución de silicato de sodio. En tales casos, la cantidad de SiO<sub>2</sub> con respecto a agua en el líquido es preferiblemente de hasta aproximadamente 2:1, más preferiblemente de hasta aproximadamente 1:1, y aún más preferiblemente de hasta aproximadamente 1:2. El líquido acuoso también puede contener opcionalmente aluminato de sodio.
- 40 Alternativamente puede añadirse silicato (y/o alúmina) al precursor de aluminosilicato, opcionalmente en polvo, preferiblemente en forma de sílice pirógena (microsílice, sílice AEROSIL®). La cantidad a añadir es preferiblemente de hasta aproximadamente un 30 % en peso del precursor de aluminosilicato, más preferiblemente de hasta aproximadamente un 5 % en peso.
- 45 La presencia de iones hidróxido libres en esta mezcla alcalina intermedia, hace que se disuelvan los átomos de aluminio y silicio de los materiales de origen. Pueden entonces formarse los materiales de geopolímero al permitir que la mezcla resultante fragüe (endurezca o endurezca), y durante tal proceso los átomos de aluminio y silicio de los materiales de origen se reorientarán para formar un material geopolimérico duro y (al menos en gran parte) amorfo. El curado puede llevarse a cabo a temperatura ambiente, a temperatura elevada, o a temperatura reducida, por ejemplo aproximadamente a temperatura ambiente (por ejemplo, entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 90 °C, tal como aproximadamente a 40 °C), o justo por encima de la misma. El endurecimiento también puede llevarse a cabo en cualquier atmósfera, humedad o presión (por ejemplo en vacío, o de otro modo).
- 50 La red polimérica inorgánica resultante será, en general, un gel de aluminosilicato tridimensional altamente coordinado, en la que los cationes metálicos alcalinos equilibrarán las cargas negativas en las posiciones tetraédricas ocupadas por Al<sup>3+</sup>.
- 55

5 A este respecto, puede formarse un material portador a base de geopolímeros, mezclando un polvo que comprenda el precursor de aluminosilicato y un líquido acuoso (por ejemplo, una solución) que comprenda agua, una fuente de iones hidróxido, como se ha descrito anteriormente, y la fuente de sílice (por ejemplo, silicato), para formar una pasta. La relación entre líquido y polvo está preferiblemente entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 20 (en peso), más preferiblemente entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 10 (en peso). También pueden añadirse silicato de calcio y aluminato de calcio al componente precursor de aluminosilicato.

Para evitar dudas, sea lo que sea que comprenda la red de material portador que forme parte de la composición farmacéutica de liberación progresiva, o sea lo que sea que la componga, será necesario proporcionar el ingrediente farmacéutico activo junto con:

- 10 (a) un material particulado preformado de cerámica, geopolimérico o polimérico; o  
(b) algún tipo de "precursor" del material cerámico, geopolimérico o polimérico,

por ejemplo, en forma de una pasta, y luego llevar a cabo algún tipo de proceso apropiado (por ejemplo, curado o unión) que comprenda:

- 15 (i) unir entre sí (física o químicamente) las partículas (a); o  
(ii) en el caso de (b), una reacción química,

para formar, en ambos casos, la red sólida, continua y tridimensional con una alta resistencia mecánica.

20 De acuerdo con la invención, el ingrediente farmacéutico activo se entremezcla homogéneamente en los poros de la red de material portador. Esto significa que, sea cual sea el proceso que se emplee para formar la red sólida, continua y tridimensional con una alta resistencia mecánica, también deberá formar necesariamente poros dentro de los cuales se entremezcle el ingrediente farmacéutico activo.

25 El ingrediente activo puede mezclarse así con el material portador (por ejemplo, cerámica o geopolímero) o con el uno o más precursores del mismo, por medio de diversas técnicas tales como la introducción mediante un proceso de sol-gel, como una solución, o como una suspensión, una pasta o una masilla de, por ejemplo, partículas, gránulos o pellets de material portador o uno o más precursores del mismo, en presencia de un líquido apropiado (por ejemplo, un disolvente acuoso u orgánico). A esto le sucede algún tipo de proceso de "curado" para formar la composición de liberación progresiva, que comprenda dichos poros dentro de los cuales residirá el ingrediente activo.

30 Dichos poros son en sí mismos una red tridimensional de canales o huecos dentro de la red sólida, que contienen (por ejemplo, partículas) de ingrediente activo y, por lo tanto, deben distinguirse de los canales formados previa o posteriormente (por ejemplo, en microagujas) a través de los cuales se administrará el fármaco a la piel, o a través de la misma, en forma de composiciones farmacéuticas (por ejemplo, una solución).

35 Dichos poros pueden ser esencialmente "poros secundarios", formados por interacciones químicas (por ejemplo, "unión") entre las superficies de partículas primarias de materiales (por ejemplo, inorgánicos) con una alta resistencia mecánica (que pueden ser porosos por derecho propio (es decir, comprender poros "primarios"), tales como cerámicas o geopolímeros. Tales poros pueden resultar, por ejemplo, de la exposición de tales materiales a uno o más reactivos químicos que causen una transformación física y/o química (tal como una disolución parcial) en tales superficies (que pueden ser en sí mismas el resultado de algún otro proceso físico-químico, tal como secado, curado, etc.), y la subsiguiente unión física y/o química de las mismas, dando lugar a dichos poros/huecos.

40 En tales casos, dichos reactivos químicos pueden mezclarse junto con un ingrediente farmacéutico activo durante la preparación de la composición de liberación progresiva. Sin embargo, tales poros secundarios no tienen por qué formarse necesariamente de esta manera, y la unión mutua de partículas primarias de materiales portadores también puede ser física y/o mecánica.

45 Así, en tales realizaciones de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación progresiva, que comprende una red tridimensional sólida continua que comprende partículas de un material portador (preferiblemente inorgánico), cuyas partículas se unen entre sí para formar poros o huecos secundarios, y un ingrediente activo entremezclado dentro de dichos huecos.

50 Alternativamente, si la red se forma por medio de una reacción química (por ejemplo polimerización, o, como se ha descrito anteriormente, para geopolímeros), el ingrediente activo puede mezclarse conjuntamente con una mezcla precursora que comprenda reactivos relevantes, y emplazarlo posteriormente dentro de poros o huecos que se formen durante la formación de la propia red de material portador tridimensional. Aunque no resulta esencial en todos los casos, puede ser que en algunos casos sea necesario incluir un material porógeno como parte de la mezcla de reacción, para ayudar a la formación de poros dentro de la red de material portador final, dentro de los cuales se entremezclará el ingrediente farmacéutico activo homogéneamente. Los materiales porógenos incluyen, por ejemplo, aceites, líquidos (por ejemplo, agua), azúcares, manitol, etc.

55

La composición puede incluir adicionalmente un agente formador de película, que se entremezcle homogéneamente dentro de los poros de la red.

Tal como se utiliza en el presente documento aquí, el término “agente formador de película” se refiere a una sustancia que es capaz de formar una película sobre (o dentro de), o de recubrir, otra sustancia o superficie (que puede estar en forma de partículas).

El uso de un agente formador de película mejora la resistencia a la manipulación indebida del dispositivo de administración transdérmica de fármaco, y también puede aumentar adicionalmente de forma ventajosa la resistencia mecánica de la composición. Estas características, junto con las propiedades de liberación controlada de la composición, proporcionan ventajas asociadas a prevenir la descarga prematura y el posible uso indebido o abuso de drogas, mediante la extracción *ex vivo* del ingrediente farmacéutico activo cuando este último comprenda un analgésico opioide u otro compuesto con riesgo de uso indebido/abuso.

Resulta preferible que dicho agente formador de película sea un material capaz de proporcionar un revestimiento de liberación progresiva, de liberación retardada o, preferiblemente, de liberación entérica (es decir, un material de revestimiento entérico). Las sustancias que son capaces de proporcionar un revestimiento entérico son aquellas que pueden emplearse en formulaciones farmacéuticas perorales, a modo de barrera para prevenir o minimizar la liberación del ingrediente activo antes de que tales formulaciones lleguen al intestino delgado.

A este respecto, resulta preferible que el agente formador de película sea un polímero. Ejemplos de polímeros que pueden emplearse como agentes formadores de película incluyen, sin limitación: polímeros de alquilcelulosa (por ejemplo, polímeros de etilcelulosa) y polímeros acrílicos (por ejemplo, copolímeros de ácido metacrílico y ácido acrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, metacrilato de metilo, copolímeros, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato, copolímero de ácido metacrílico, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico) (anhídrido), metacrilato de metilo, polimetacrilato, copolímero de metacrilato de metilo, poli(metacrilato de metilo), copolímero de poli(metilmetacrilato), poli(acrilamida), copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido metacrílico anhídrido) y copolímeros de metacrilato de glicidilo). El polímero también puede ser una mezcla de polímeros. Habitualmente, el peso molecular (promedio ponderado y/o promedio numérico) del polímero es de 1.000 a 10.000.000 g/mol, de 10.000 a 1.000.000 g/mol, preferiblemente de 50.000 a 500.000 g/mol, medido por cromatografía de permeación en gel.

Los polímeros preferidos incluyen los polímeros de alquil celulosa y los polímeros acrílicos descritos en el presente documento.

El agente formador de película puede comprender un polímero que presente un carácter aniónico y/o que sea débilmente ácido (por ejemplo, que tenga o proporcione un pH inferior a 7, y preferiblemente inferior a 5, en un medio acuoso).

Los polímeros más preferidos incluyen los derivados del ácido metacrílico y el acrilato de etilo (preferiblemente en una proporción de 1:1), o los polímeros metacrílicos neutros con grupos ácidos o alcalinos, que incluyen los comercializados con las marcas registradas Kollicoat® y Eudragit®. Por ejemplo, MAE 30 DP (BASF) de Kollicoat® es un copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etilo (1:1), y está disponible como dispersión acuosa o como polvo. Otros polímeros que pueden mencionarse incluyen L100-55 de Eudragit®.

En realizaciones en las que se incluya un agente formador de película en la composición, la mezcla del ingrediente activo y el agente formador de película puede tener lugar antes o durante el entremezclado dentro de la red de material portador, de modo que la mayoría (es decir, más de aproximadamente el 50 %, por ejemplo más de aproximadamente el 75 %) de esos componentes se añadan al material portador o al uno o más precursores del mismo, esencialmente al mismo tiempo y no por separado, de manera que haya una mezcla/entremezclado sustancialmente uniforme de los componentes definidos anteriormente. Más preferiblemente, estará presente un contenido sustancialmente uniforme (es decir, variaciones no superiores a aproximadamente un  $\pm 50$  %, tal como aproximadamente un  $\pm 40$  %, preferiblemente aproximadamente un  $\pm 30$  %, más preferiblemente aproximadamente un  $\pm 20$  %, y particularmente aproximadamente un  $\pm 10$  %) del ingrediente activo en todo el agente formador de película, y/o no habrá una ubicación particular dentro del agente formador de película en la que esté presente una concentración sustancialmente mayor del ingrediente activo, para proporcionar una distribución homogénea.

La composición puede comprender adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticos de uso común. Los excipientes adecuados incluyen sustancias inactivas que se utilicen habitualmente como soporte para los ingredientes farmacéuticos activos, en fármacos. Los excipientes adecuados también incluyen los que se emplean en las técnicas farmacéuticas para espesar los sistemas de suministro de fármacos que empleen ingredientes farmacéuticos activos muy potentes, para permitir una dosificación conveniente y precisa. Alternativamente, también pueden emplearse excipientes para ayudar a manipular el ingrediente farmacéutico activo en cuestión.

A este respecto, los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen partículas de relleno, en la que incluimos aquellas partículas que no formen parte de ninguna reacción química durante la cual se forme una composición. Tales partículas de relleno pueden añadirse como elementos compensadores, y/o pueden proporcionar funcionalidad a la composición.

- 5 La composición también puede contener opcionalmente agentes espesantes, porógenos, modificadores del pH, agentes de dispersión, o agentes gelificantes para controlar la reología o la cantidad de líquido en el geopolímero. La cantidad total de tales excipientes está limitada a aproximadamente el 20 %, en peso, del peso total del precursor y el líquido combinados. Ejemplos no limitantes de tales excipientes incluyen ácidos policarboxílicos, celulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, almidón, ácido nitrilotriacético (NTA), ácidos poliacrílicos, PEG, glicerol, sorbitol, manitol, y combinaciones de los mismos.

Algunos excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen carbohidratos y sales inorgánicas, tales como cloruro de sodio, fosfatos de calcio, carbonato de calcio, silicato de calcio y aluminato de calcio. En el caso de redes a base de geopolímeros, tales materiales adicionales se añadirán preferiblemente al componente precursor de aluminosilicato.

- 15 Tal como se define en el presente documento, el elemento de suministro de fármaco define una superficie de contacto para su ubicación contra la piel del paciente, durante el uso, e incluye la composición farmacéutica de liberación progresiva que comprende la red de material portador y el ingrediente farmacéutico activo. Por consiguiente, no resulta esencial poner la composición farmacéutica de liberación progresiva en contacto directo con la piel. De hecho, puede usarse la composición como revestimiento con un material de revestimiento (por ejemplo, una película fina y porosa o sustancias químicas hidrófilas o hidrófobas, tales como moléculas de superficie activa, por ejemplo, siliconas o materiales de fluoroalquilo).

El elemento de suministro de fármaco del dispositivo de suministro de fármaco de acuerdo con la invención puede adoptar diversas formas, con la condición de que defina una superficie de contacto para su ubicación contra la piel del paciente, durante el uso.

- 25 Por ejemplo, la composición puede incorporarse en el elemento de suministro de fármaco del dispositivo de administración transdérmica de fármaco, en forma de gránulos o partículas de la composición. En tales realizaciones, los gránulos pueden embeberse en cualquier sistema de parche transdérmico convencional, tal como una membrana o una matriz para formar el elemento de suministro de fármaco. Un sistema de parche transdérmico convencional puede comprender, por ejemplo, una capa de respaldo, una matriz de fármaco (por ejemplo, gránulos o partículas incrustados en un hidrogel, una grasa o en cualquier polímero adecuado) o un depósito de fármaco (un fármaco en forma de solución o suspensión), una membrana (opcional) y un adhesivo.

El término "matriz" debe interpretarse como inclusivo de cualquier material en el que se formen o embeban gránulos o partículas de la composición. El término "hidrogel" debe interpretarse como inclusivo de un polímero natural o sintético altamente absorbente, tal como HPMC o PVA.

- 35 La incrustación de gránulos o partículas de la composición en un hidrogel, por ejemplo, tal como un criogel, crea un gel pre-saturado que puede administrar el ingrediente farmacéutico activo entremezclado homogéneamente dentro de tales gránulos o partículas, cuando se sitúe contra la piel del paciente la superficie de contacto del elemento de suministro de fármaco, durante el uso.

- 40 Los gránulos o pellets de la composición pueden formarse mezclando el material portador (por ejemplo, un material cerámico o geopolimérico), o uno o más precursores del mismo, y la sustancia activa, añadiendo opcionalmente un agente formador de película junto con un líquido, o en el mismo, tal como un disolvente acuoso (por ejemplo, agua), proporcionando así un granulado húmedo. Las técnicas de granulación en húmedo son bien conocidas por los expertos en la materia, e incluyen cualquier técnica que implique la aglomeración de una mezcla de partículas primarias de polvo seco utilizando un fluido de granulación, comprendiendo dicho fluido un disolvente inerte volátil, tal como agua, opcionalmente en presencia de un material de ayuda de peletización. El producto así obtenido puede adaptarse adicionalmente mediante:

- (I) esferonización (forzar una masa húmeda a través de un tamiz para producir gránulos);  
 (II) secado; y/o  
 (III) (si fuera necesario) endurecimiento por calor a temperaturas de 20-90 °C durante > 1 hora, utilizando técnicas rutinarias en todos los casos.

- 55 Alternativamente, pueden formarse gránulos o pellets formando una pasta húmeda (en lugar de un granulado) como se ha descrito anteriormente, y moldeando directamente la pasta con la forma deseada. La pasta se moldea preferiblemente en un molde de polímero, o en un molde de cerámica o metal revestido de polímero (por ejemplo, un revestimiento de teflón). Después del moldeo, la pasta puede endurecerse (en un entorno preferiblemente cálido y húmedo) hasta adoptar la forma final deseada.

Si van a emplearse gránulos o pellets de geopolímero, puede hacerse que el geopolímero preformado reaccione adicionalmente junto con un precursor de aluminosilicato y un líquido acuoso alcalino (por ejemplo, una solución),

preferiblemente en presencia de una fuente de sílice (como se ha descrito anteriormente), también en presencia del ingrediente activo y, opcionalmente, el agente formador de película (o el ingrediente activo, opcionalmente entremezclado o mezclado en seco con el agente formador de película) como se ha descrito anteriormente. Posteriormente puede llevarse a cabo el curado, permitiendo que la mezcla resultante se endurezca con la forma

5

requerida, es decir, gránulos o pellets.

Alternativamente, los gránulos pueden fabricarse utilizando una técnica adecuada de extrusión-esferonización. En este caso, puede extruirse la pasta formada (mezcla de polvo y líquido) a través de un orificio. El tamaño del orificio puede ser de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 30  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1 mm. El extruido formado puede colocarse entonces en un esferonizador, que habitualmente es un cilindro hueco vertical con un disco giratorio horizontal, ubicado en el interior. Cuando se hace girar el disco, el extruido se rompe en tramos longitudinales uniformes y gradualmente se conforma en gránulos esféricos, que luego pueden dejarse endurecer como se ha descrito anteriormente.

10

En realizaciones en las que el elemento de suministro de fármaco incluya pellets de la composición, el tamaño medio adecuado de los pellets/gránulos estará en el intervalo de aproximadamente 0,05 mm a aproximadamente 3,0 mm (por ejemplo, aproximadamente 2,0 mm, tal como aproximadamente 1,7 mm), y preferiblemente entre aproximadamente 0,1 mm (por ejemplo, aproximadamente 0,2 mm) y aproximadamente 1,6 mm (por ejemplo, aproximadamente 1,5 mm), tal como aproximadamente 1,0 mm.

15

También pueden fijarse a una superficie adhesiva, o embeberse dentro de la misma, composiciones en forma de pequeñas partículas con un tamaño medio de aproximadamente 0,0001 mm a aproximadamente 5 mm (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mm), preferiblemente de aproximadamente 0,001 mm a aproximadamente 0,5 mm (por ejemplo, aproximadamente 0,05 mm), con o sin una capa de respaldo, poniéndose luego la misma en contacto con la piel. En tales sistemas, tras la aplicación, todas las partículas pequeñas podrán entonces quedar en contacto directo con la piel, o sólo algunas o ninguna de ellas. Dichas partículas pequeñas pueden fabricarse formando una red de material con alta resistencia mecánica, como se ha descrito anteriormente, y luego triturando (por ejemplo, utilizando una trituradora de mandíbulas) y/o moliendo las mismas hasta obtener el tamaño medio de grano deseado (por ejemplo, utilizando un molino planetario). Los granos formados pueden ser esencialmente angulares (es decir, con formas irregulares que no sean esencialmente esféricas/redondas).

20

25

En las realizaciones mencionadas anteriormente, la composición puede incluir adicionalmente un material auxiliar de peletización. Un material auxiliar de peletización puede definirse como un material capaz de controlar la distribución de líquido de granulación a través de la masa de polvo húmedo, durante la granulación, y de modificar las propiedades reológicas en la mezcla. Algunos materiales auxiliares de peletización adecuados incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC) y, preferiblemente, celulosa microcristalina. En caso de estar presente, se empleará preferiblemente una cantidad de material auxiliar de peletización de entre el 0,5 y el 50 %, en peso, sobre la base del peso total de la formulación de tableta. Un intervalo preferido es de un 1 a un 20 %, tal como entre aproximadamente un 2,0 y aproximadamente un 12 % (por ejemplo, aproximadamente un 10 %), en peso.

30

35

En otras realizaciones, la composición puede moldearse durante la formación en una o más capas homogéneas (por ejemplo, en forma de una o más capas, elementos, placas o discos uniformes), que pueden ser planas y/o delgadas, definiendo un elemento de suministro de fármaco en el que el ingrediente farmacéutico activo quede disperso homogéneamente dentro de los poros en una red sólida de material portador. Las dimensiones habituales para un elemento individual a aplicar en la piel pueden estar en el intervalo de entre aproximadamente 2 cm (por ejemplo, aproximadamente 5 cm) y aproximadamente 10 cm por aproximadamente 2 cm (por ejemplo, aproximadamente 5 cm) y aproximadamente 10 cm. Los intervalos de tamaño preferidos para los elementos individuales son de aproximadamente 5 cm por aproximadamente 5 cm, tal como aproximadamente 2 cm por aproximadamente 2 cm, con un grosor de hasta aproximadamente 1 cm, preferiblemente de hasta aproximadamente 0,5 cm, tal como hasta aproximadamente 0,02 cm. Cualquiera de las dimensiones mencionadas anteriormente puede utilizarse de manera combinada. Adicionalmente, pueden aplicarse en la piel múltiples elementos de las mismas o diferentes dimensiones (por ejemplo, elementos inferiores a aproximadamente 1 mm por aproximadamente 1 mm) al mismo tiempo, para crear un patrón de elementos en "mosaico".

40

45

En tales realizaciones, la capa homogénea puede moldearse de modo que defina una superficie de contacto sustancialmente plana, para su ubicación contra la piel del paciente (en contacto directo o indirecto, como se ha descrito anteriormente) durante el uso.

50

El término "superficie de contacto sustancialmente plana" debe interpretarse como inclusivo de una superficie de contacto plana que excluya cualquier protuberancia preformada, y que solo incluya ondulaciones o variaciones resultantes del proceso de moldeo.

55

En otras de tales realizaciones, la capa homogénea puede moldearse de modo que defina una superficie de contacto que incluya una serie de protuberancias microscópicas, para su ubicación contra la piel del paciente durante el uso.

El término “protuberancias microscópicas” puede abarcar cualquier forma que tenga una base y uno o más lados inclinados, para definir (por ejemplo, en el caso de que haya más de un lado, que se encuentren de manera generalmente central en) un ápice (es decir, un punto o cresta, que puede ser redondeado), por ejemplo protuberancias piramidales o protuberancias cónicas. Dichas protuberancias pueden tener una altura de aproximadamente 4  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ , y tener un ancho en sus bases inferiores de aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ .

La provisión de protuberancias microscópicas aumenta el área superficial de la superficie de contacto del elemento farmacéutico, disponible para su ubicación contra la piel del paciente y, de ese modo, aumenta el tamaño (es decir, el área superficial de contacto) del depósito de fármaco disponible para administración a través de la piel del paciente. Esto mejora el transporte del ingrediente farmacéutico activo desde el elemento de suministro de fármaco, a través de los poros en la barrera de la piel, para facilitar la absorción del ingrediente farmacéutico activo a través de la barrera cutánea. Así, mejora la eficacia del elemento de suministro de fármaco para administrar el ingrediente farmacéutico activo. El uso de tales protuberancias microscópicas resulta ventajoso por ejemplo en el tratamiento de trastornos crónicos, en los que sea necesaria la administración continua de un ingrediente farmacéutico activo.

Pueden moldearse otras formas en la una o más superficies de contacto del elemento de suministro de fármaco, para aumentar la hidrofobicidad o la hidrofiliidad de al menos parte de la superficie resultante (empleando o no moléculas de superficie activa). Así, el elemento de suministro de fármaco puede hacer uso del denominado “efecto de loto”, por el que el ángulo de contacto de cierta/s protuberancia/s microscópica/s de la superficie es lo suficientemente alto (por ejemplo,  $> 90^\circ$ ) para que sea hidrofóbico y/o lo suficientemente bajo (por ejemplo,  $<90^\circ$ ) para que sea hidrofílico. Así, la estructura moldeada puede diseñarse de modo que la superficie del elemento de suministro de fármaco pueda canalizar la humedad de una parte a otra, por ejemplo cualquier parte del elemento de suministro de fármaco en la que haya poros que comprendan el ingrediente activo.

En el elemento de suministro de fármaco pueden emplearse combinaciones de los patrones de protuberancias microscópicas mencionados anteriormente.

En una realización adicional, la capa homogénea puede moldearse de modo que defina una serie de microagujas, que sobresalgan desde la superficie de contacto del elemento de suministro de fármaco.

El término “microagujas” debe interpretarse como inclusivo de protuberancias agudas que tengan una longitud de 4  $\mu\text{m}$  a 700  $\mu\text{m}$ , y que tengan un ancho en sus bases inferiores de 1  $\mu\text{m}$  a 200  $\mu\text{m}$ , las cuales, al colocar contra la piel del paciente una superficie de contacto que incluya una serie de microagujas, crean en la piel microporos o microcanales con un tamaño micrométrico. Esto facilita un suministro más rápido de ingredientes farmacéuticos activos y/o un suministro de moléculas más grandes, tales como péptidos y proteínas, por ejemplo, que de otro modo no podrían penetrar la barrera de la piel.

El tamaño de las microagujas, moldeadas para que sobresalgan desde la superficie de contacto del elemento de suministro de fármaco, puede variarse en función de la naturaleza del ingrediente farmacéutico activo entremezclado en el elemento de suministro de fármaco, para alterar el grado de penetración de las agujas en la barrera de la piel.

La capa homogénea puede moldearse de modo que defina una serie de microagujas sólidas, y adicionalmente puede moldearse de modo que defina una serie de microagujas huecas. El uso de microagujas huecas permite un suministro preciso de moléculas más grandes de ingrediente farmacéutico activo, a través de unos orificios formados en las puntas de las microagujas, directamente al interior de los microporos o microcanales formados en la piel de un paciente. Cualquiera de estos orificios puede tener un diámetro de entre 10  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ .

El uso de microagujas que penetren en la piel de un paciente resulta ventajoso en el tratamiento de trastornos agudos, en los que se requiera un inicio rápido de la acción de un ingrediente farmacéutico activo. La creación de microporos o microcanales en la piel del paciente acelera la velocidad a la que pueden absorberse las moléculas de fármaco en el torrente sanguíneo del paciente, en comparación con el uso de una superficie de contacto plana o una superficie de contacto que incluya múltiples protuberancias microscópicas.

En realizaciones en las que el elemento de suministro de fármaco se proporcione en forma de una capa homogénea de la composición, para definir una superficie de contacto sustancialmente plana o para definir una superficie de contacto que incluya una serie de protuberancias microscópicas o microagujas, que sobresalgan desde la misma, la capa homogénea puede formarse llenando un molde de producción con la masa húmeda del ingrediente farmacéutico activo y el material portador, o el uno o más precursores del mismo, y efectuando *in situ* la etapa de curado o unión anteriormente mencionada.

El molde se elegirá de modo que defina la geometría deseada de la capa homogénea resultante, y la masa húmeda preferiblemente se endurecerá químicamente (es decir, se endurece o se cura de otro modo mediante reacciones químicas) para formar los poros en los que se entremezclará homogéneamente el ingrediente farmacéutico activo (y, opcionalmente, el agente formador de película).

Dichos elementos moldeados pueden formarse mezclando entre sí el material portador (por ejemplo, un material cerámico o geopolimérico), o el uno o más precursores del mismo, y la sustancia activa, opcionalmente añadiendo

un agente formador de película junto con un líquido, o en el mismo, tal como un disolvente acuoso (por ejemplo, agua), proporcionando así una pasta húmeda y moldeando directamente la forma deseada con la pasta. La pasta se moldea preferiblemente en un molde de polímero, o en un molde de cerámica o metal revestido de polímero (por ejemplo, un revestimiento de teflón). Después del moldeo, puede endurecerse la pasta (en un entorno preferiblemente cálido y húmedo) hasta que adopte su forma final deseada. Por ejemplo, en el caso de materiales portadores a base de geopolímeros, puede hacerse reaccionar el precursor de aluminosilicato junto con un líquido acuoso alcalino (por ejemplo, una solución), preferiblemente en presencia de una fuente de sílice (como se ha descrito anteriormente), también en presencia del ingrediente activo (y/u otros excipientes, tales como un agente formador de película), como se ha descrito anteriormente, y posteriormente efectuarse el curado al permitir que la mezcla resultante se endurezca hasta adoptar la forma de capa homogénea requerida. Alternativamente, puede hacerse reaccionar el geopolímero preformado junto con un precursor de aluminosilicato y un líquido acuoso alcalino (por ejemplo, una solución) adicionales, en presencia del ingrediente activo y, opcionalmente, de una fuente de sílice, y después llevar a cabo el curado como se ha descrito anteriormente. A este respecto, puede transferirse la mezcla a moldes y dejarse fraguar como la capa homogénea.

En tales realizaciones, el molde en el que se forma la capa homogénea de composición puede formar un envase de tipo blíster para el elemento de suministro de fármaco, formando el fondo del blíster el molde negativo para cualquier protuberancia microscópica o microaguja, formadas de modo que sobresalgan desde la superficie de contacto.

Tales moldes pueden formarse por ataque químico (químico o físico (por ejemplo, por medio de un láser)) o mediante técnicas micromecánicas conocidas, tales como litografía suave. La litografía suave es el nombre general de varias técnicas de nanofabricación diferentes, en las que inicialmente se produce un original en una oblea de silicona, por ejemplo fotolitografía de UV. En este caso, se imprime el diseño de un dispositivo sobre una transparencia o sobre una máscara de cromo, haciendo que algunas áreas sean transparentes y otras oblicuas a la luz UV. Se reviste entonces por rotación una oblea de silicona con una resistencia fotocurable, que se expone a la luz UV a través de la máscara. Se somete luego la oblea a una solución de grabado que elimina la fotorresistencia sin curar, para formar el original. A continuación se utiliza el original a modo de molde, para colar una estructura negativa en un elastómero. Esta pieza fundida de elastómero es el producto final o, a su vez, se utiliza como molde para hacer otra generación de piezas fundidas, con estructuras similares a las del original de silicona (véanse, por ejemplo, *Fundamentals of Microfabrication: The Science of Miniaturization*, 2da ed. (2002), de Madou, Boca Raton: CRC Press. 723, y *Advanced Drug Delivery Reviews* (2003) 55, 349-377, de Weigl y col., para mayor información).

Los ingredientes farmacéuticos activos empleados en la composición incluida en el elemento de suministro de fármaco preferiblemente incluyen sustancias de diversas clases farmacológicas, por ejemplo agentes antibacterianos, antihistamínicos y descongestionantes, agentes antiinflamatorios, antiparasitarios, antivirales, anestésicos locales, antifúngicos, amebicidas o tricomonocídeos, analgésicos, agentes antiangustia, anticoagulantes, antiartríticos, antiasmáticos, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidepresivos, antidiabéticos, agentes antiglaucomatosos, antipalúdicos, antimicrobianos, antineoplásicos, agentes antiobesidad, antipsicóticos, antihipertensivos, agentes de desorden autoinmune, agentes anti impotencia, agentes anti-Parkinson, agentes anti-Alzheimer, antipiréticos, anticolinérgicos, agentes antiulcerosos, agentes reductores de la glucosa en sangre, broncodilatadores, agentes del sistema nervioso, agentes cardiovasculares, potenciadores cognitivos, anticonceptivos, agentes reductores del colesterol, agentes que actúan contra la dislipidemia, citostáticos, diuréticos, germicidios, agentes hormonales, agentes antihormonales, agentes hipnóticos, inotrópicos, relajantes musculares, agentes de contracción muscular, energizantes físicos, sedantes, simpaticomiméticos, vasodilatadores, vasoconstrictores, tranquilizantes, suplementos de electrolitos, vitaminas, uricosúricos, glucósidos cardiacos, inhibidores del flujo en membranas, inhibidores de la proteína de transporte en membranas, expectorantes, purgantes, materiales de contraste, radiofármacos, agentes trazadores, péptidos, enzimas, factores de crecimiento, vacunas, elementos de rastro mineral.

Los ingredientes farmacéuticos activos preferiblemente incluyen aquellos que son potencialmente susceptibles de abuso, tales como los que resultan útiles en el tratamiento del dolor agudo o crónico, los trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), los trastornos de ansiedad y sueño, así como las hormonas del crecimiento (por ejemplo, eritropoyetina), los esteroides anabólicos, etc. Los expertos en la materia pueden encontrar fácilmente una lista completa de sustancias potencialmente susceptibles de abuso, véanse por ejemplo los ingredientes activos que figuran en el siguiente enlace web: <http://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/alpha/alphabetical.htm>.

Algunas sustancias farmacológicas no opiáceas que pueden mencionarse específicamente incluyen psicoestimulantes, tales como modafinilo, anfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina e hidroxianfetamina y, más preferiblemente, metilfenidato; benzodiazepinas, tales como bromazepam, camazepam, clordiazepóxido, clotiazepam, cloxazepam, delorazepam, estazolam, fludiazepam, flurazepam, halazepam, haloxazepam, ketazolam, lormetazepam, medazepam, nimetazepam, nordiazepam, oxazolam, pinazepam, prazepam, temazepam, tetrazepam y, más preferiblemente, alprazolam, clonazepam, diazepam, flunitrazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam y triazolam; y otros sedantes no benzodiazepínicos (por ejemplo, hipnóticos de acción corta), tales como zaleplon, zolpidem, zopiclona y eszopiclona.

Algunos ingredientes farmacéuticamente activos preferidos que pueden emplearse en la composición incluyen analgésicos opioides. Los expertos en la materia comprenderán que el término "analgésico opioide" incluye cualquier

sustancia, ya sea de origen natural o sintética, con propiedades opioides o similares a la morfina y/o que se enlace a los receptores opioides, en particular al receptor  $\mu$ -opioide, teniendo al menos una actividad agonista parcial, siendo por lo tanto capaz de producir un efecto analgésico. Los problemas de potenciales alteración de la formulación y extracción de drogas por parte de drogadictos son particularmente importantes cuando se trata de opioides.

- 5 Algunos analgésicos opioides que pueden mencionarse incluyen los derivados del opio y los opiáceos, que incluyen los fenantrenos naturales del opio (tales como morfina, codeína, tebaína y aductos Diels-Alder de los mismos) y los derivados semisintéticos de los compuestos del opio (tales como diamorfina, hidromorfona, oximorfona, hidrocodona, oxicodona, etorfina, nicomorfina, hidrocodona, dihidrocodona, metopon, normorfina y N-(2-feniletilo)normorfina). Otros analgésicos opioides que pueden mencionarse incluyen compuestos completamente
- 10 sintéticos con propiedades opioides o de tipo morfina, que incluyen los derivados del morfina (tales como racemorfanol, levorfanol, dextrometorfano, levallorfanol, ciclorfanol, butorfanol y nalbufina); derivados del benzomorfanol (tales como ciclazocina, pentazocina y fenazocina); fenilpiperidinas (tales como petidina(meperidina), fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo, cetobemidona, carfentanilo, anileridina, piminodina, etoheptacina, alfaprodina, betaprodina, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), difenoxilato y loperamida), fenilheptaminas o
- 15 compuestos de "cadena abierta" (tales como metadona, isometadona, propoxifeno y clorhidrato de acetato de levometadilo (LAAM)); derivados de la difenilpropilamina (tales como dextromoramida, piritramida, bezitramida y dextropropoxifeno); agonistas/antagonistas mixtos (tales como buprenorfina, nalorfina y oxilorfano) y otros opioides (tales como tilidina, tramadol y dezocina). Otros analgésicos opioides que pueden mencionarse incluyen alilprodina, bencilmorfina, clonitaceno, desomorfina, diampromida, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol,
- 20 dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etilmethyltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, hidroxipetidina, levofenacilmorfano, lofentanil, meptazinol, metazocina, mirofina, narceína, norpipanona, papaverina, fenadoxona, fenomorfán, fenoperidina y propirám.

Más ejemplos de analgésicos opioides preferidos incluyen buprenorfina, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo y, en particular, fentanilo.

- 25 Los ingredientes activos listados anteriormente también pueden formularse en la composición con cualquier combinación específica.

En el caso de dispositivos de suministro de fármaco que comprendan analgésicos opioides, para mejorar adicionalmente las propiedades disuasorias del abuso, puede incluirse en la composición un antagonista opioide con absorción transdérmica limitada o nula, junto con el opioide. Cualquier intento de alteración de la formulación para la

30 posterior inyección liberará también el antagonista y, por lo tanto, evitará potencialmente el efecto farmacológico deseado obtenido por abuso. Algunos ejemplos de antagonistas opioides y antagonistas opioides parciales incluyen naloxona, naltrexona, nalorfina y ciclazocina.

Adicionalmente pueden emplearse ingredientes farmacéuticos activos en forma de sal o en cualquier otra forma adecuada, tal como por ejemplo un complejo, solvato o profármaco de los mismos, o en cualquier forma física tal

35 como, por ejemplo, en un estado amorfo, como material cristalino o parcialmente cristalino, como co-cristales, o en una forma polimórfica o, si fuera relevante, en cualquier forma estereoisomérica incluyendo cualquier forma enantiomérica, diastereomérica o racémica, o en una combinación de cualquiera de los anteriores.

Algunas sales de ingredientes activos farmacéuticamente aceptables que pueden mencionarse incluyen sales de adición de ácidos y sales de adición de bases. Tales sales pueden formarse por medios convencionales, por ejemplo

40 mediante la reacción de un ácido libre o una forma de base libre de un ingrediente activo con uno o más equivalentes de un ácido o base apropiados, opcionalmente en un disolvente, o en un medio en el que el la sal sea insoluble, y posteriormente mediante la eliminación de dicho disolvente, o dicho medio, utilizando técnicas estándar (p. ej. por liofilización o por filtración *in vacuo*). Las sales también pueden prepararse intercambiando un contraión del ingrediente activo, en forma de una sal, por otro contraión, utilizando por ejemplo una resina de intercambio

45 iónico adecuada.

Algunos ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico; las derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácido tartárico, acético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico, arilsulfónico; y las derivadas de metales, tales como sodio, magnesio, o preferiblemente, potasio y calcio.

- 50 El elemento de suministro de fármaco del dispositivo de administración transdérmica de fármaco contiene una cantidad farmacológicamente eficaz del ingrediente activo. Por "cantidad farmacológicamente efectiva" nos referimos a una cantidad de ingrediente activo que puede conferir un efecto terapéutico deseado, a un paciente en tratamiento (que puede ser un paciente humano o animal (por ejemplo, un mamífero)), que se administre sola o bien en combinación con otro ingrediente activo. Tal efecto puede ser objetivo (es decir, medible mediante alguna prueba
- 55 o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto muestra a indicación de un efecto, o siente el mismo).

Preferiblemente, el elemento de suministro de fármaco puede adaptarse (por ejemplo, como se describe en el presente documento) para que proporcione una dosis suficiente de fármaco, durante el intervalo de dosificación, como para producir un efecto terapéutico deseado.

Así, un médico o un experto en la materia podrá determinar las cantidades de ingredientes activos que pueden emplearse en el elemento de suministro de fármaco, en relación con lo que sea más adecuado para un paciente específico. Es probable que esto varíe en función del tipo de dolencia a tratar y la gravedad de la misma, así como en función de la edad, el peso, el sexo, la función renal, la función hepática y la respuesta del paciente particular a tratar.

Cuando el elemento de suministro de fármaco incluya analgésicos opioides, las cantidades farmacológicamente eficaces apropiadas de tales compuestos analgésicos opioides incluirán aquellas capaces de generar alivio del dolor (por ejemplo, progresivo), cuando se administren las mismas.

Los elementos de suministro de fármaco que incluyan analgésicos opioides resultan útiles en el tratamiento del dolor, en particular del dolor severo y/o crónico. De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento de tratamiento del dolor que comprende emplazar una superficie de contacto, de tal elemento de suministro de fármaco de un dispositivo de administración transdérmica de fármaco de acuerdo con la invención, contra la piel de un paciente que padezca tal dolencia o sea susceptible a la misma.

Para evitar dudas, el término "tratamiento" incluye el tratamiento terapéutico (incluido el curativo), así como el tratamiento sintomático, la profilaxis o el diagnóstico de la dolencia.

Los dispositivos de administración transdérmica de fármacos de la invención poseen la ventaja de evitar y/o reducir el riesgo de descarga rápida (es decir, la liberación involuntaria), o, igualmente importante, la extracción *ex vivo* deliberada, de la mayor parte (por ejemplo, más de aproximadamente el 50 %, tal como aproximadamente el 60 %, por ejemplo, aproximadamente el 70 % y, en particular, aproximadamente el 80 %) de la dosis del uno o más ingredientes activos que estén inicialmente dentro de la composición incluida en el elemento de suministro de fármaco, dentro de un margen temporal que pueda tener consecuencias indeseables, tales como efectos farmacológicos adversos, o la posibilidad de abuso de tal ingrediente activo (por ejemplo, cuando un individuo efectúe deliberadamente dicha liberación *ex vivo*).

Los dispositivos de administración transdérmica de fármacos de la invención presentan la ventaja de que la composición incluida en el elemento de suministro de fármaco proporciona propiedades de liberación progresiva, con un riesgo mínimo de efectos secundarios graves/letales (es decir, se reducen la descarga rápida y/o el potencial abuso terapéutico cuando el ingrediente activo a emplear sea susceptible de abuso, tal como un opioide, una benzodiazepina, etc.). La composición puede proporcionar protección contra la degradación mecánica intencional, por ejemplo mediante procedimientos tradicionales tales como trituración, mortero y pistilo, martilleo, etc., al tener un alto nivel de resistencia a la compresión a nivel microestructural. Esta protección puede proporcionarla la propia composición, y en especial cuando se empleen tales composiciones junto con un portador o agente de relleno que también posea una alta resistencia mecánica.

Los dispositivos de administración transdérmica de fármacos de la invención también presentan la ventaja de que la composición, incluida en el elemento de suministro de fármaco, puede prepararse utilizando procedimientos de procesamiento farmacéuticos establecidos, y que puede emplear materiales que estén aprobados para uso en alimentos o productos farmacéuticos o una situación de registro similar.

Los dispositivos de administración transdérmica de fármacos de la invención también presentan la ventaja de que la composición, incluida en el elemento de suministro de fármaco, puede ser más eficaz que, menos tóxica que, actuar más tiempo que, ser más potente que, producir menos efectos secundarios que, ser más fácilmente absorbible que, y/o tener un perfil farmacocinético mejor que, y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles en comparación con, las composiciones farmacéuticas conocidas de la técnica anterior, ya sea para uso en el tratamiento del dolor o de otro modo.

A lo largo del presente documento, dondequiera que se emplee la palabra "aproximadamente" en el contexto de dimensiones (por ejemplo, valores, temperaturas, presiones (fuerzas ejercidas), humedades relativas, tamaños y pesos, tamaños de partículas o granos, tamaños de poros, marcos de tiempo, etc.), cantidades (por ejemplo, cantidades relativas (por ejemplo, números o porcentajes) de partículas, constituyentes individuales en una composición o un componente de una composición, y cantidades absolutas, tales como dosis de ingredientes activos, número de partículas, etc.), y desviaciones (de constantes, grados de degradación, etc.), debe comprenderse que tales variables son aproximadas y que, como tal, pueden variar en un  $\pm 10\%$ , por ejemplo en un  $\pm 5\%$ , y preferiblemente en un  $\pm 2\%$  (por ejemplo, en un  $\pm 1\%$ ) con respecto a los números especificados en el presente documento.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, en los que:

Las Figuras 1 y 2 muestran elementos de suministro de fármaco de elementos de suministro transdérmica de fármaco, compuestos por metacaolín y tartrato de zolpidem, y que emplean una solución de silicato sódico y agua como líquido de granulación. La escala de la Figura 1 es una escala de centímetros.

Las Figuras 3 y 4 muestran el perfil de liberación del tartrato de zolpidem en un tampón de fosfato (pH 6,8), desde los elementos de suministro de fármaco mostrados en las Figuras 1 y 2.

**Ejemplo 1****Elemento de Suministro Transdérmico de un Fármaco que Contiene Zolpidem**

En las Figuras 1 y 2 se muestran los elementos 10 de suministro de fármaco de los dispositivos de administración transdérmica de fármacos (no mostrados).

- 5 Cada elemento 10 de suministro de fármaco es una capa homogénea, moldeada para definir una superficie 12 de contacto que incluye múltiples proyecciones 14 microscópicas. Las proyecciones 14 tienen forma piramidal, con una altura de 4  $\mu\text{m}$  y una anchura de 10  $\mu\text{m}$  en su base.

El elemento 10 de administración de fármaco mostrado en las Figuras 1 y 2 se formó de acuerdo con el siguiente procedimiento.

- 10 Se calentó caolín a 800 °C durante 2 horas, para formar metacaolín. Se mezclaron 4 g de metacaolín con 0,12 g de tartrato de zolpidem, como ingrediente farmacéutico activo, a mano en un mortero. Se añadieron 5 g de solución de silicato de sodio y 1 g de agua a la mezcla, para formar una masa húmeda.

- 15 Se moldeó la masa húmeda en un disco de plexiglás, en cuyo fondo se había producido un patrón piramidal utilizando una técnica de litografía suave, para producir las proyecciones piramidales que se muestran en la Figura 2. Se produjo una reacción química entre la solución de silicato de sodio y el metacaolín, que resultó en el endurecimiento de la masa húmeda para formar una red sólida y continua de metacaolín, definiendo la red adicionalmente múltiples poros en los que se dispersó el tartrato de zolpidem.

- 20 Se midió el perfil de liberación *in vitro* del ingrediente farmacéutico activo, tartrato de zolpidem, del elemento 10 de suministro de fármaco, utilizando el procedimiento de disolución con paleta <711> (USP) acorde con la Farmacopea de Estados Unidos. La velocidad de rotación de la paleta fue de 50 rpm, y se utilizaron 200 ml de tampón de fosfato con un pH de 6,8. Después de 1, 2, 3, 4, 6 y 72 horas se retiraron las muestras, y se determinó la cantidad de ingrediente farmacéutico activo utilizando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). En la Figura 3 se muestra el perfil de liberación obtenido.

- 25 También se evaluó la velocidad del perfil de liberación utilizando un procedimiento de bayeta/trapo (wettex). En esta evaluación, se colocaron 400  $\mu\text{L}$  de tampón de fosfato en un trozo de material wettex que medía 3 cm x 3 cm. Se colocaron una lámina de parafilm y una placa de metal sobre el material wettex. Después de 6 y 24 horas se extrajo el fármaco del material wettex, y se determinó la cantidad de ingrediente farmacéutico activo utilizando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). En la Figura 4 se muestra el perfil de liberación obtenido.

- 30 Al revisar los perfiles de liberación mostrados en las Figuras 3 y 4, puede observarse que ambos procedimientos de disolución obtuvieron una liberación relativamente lenta del fármaco. El uso de un volumen relativamente grande (200 ml) de solución tampón en el procedimiento de disolución de USP convencional dio como resultado una mayor cantidad total del fármaco liberado, que se aproximó a la carga de fármaco.

- 35 En otras realizaciones puede mezclarse un agente formador de película, tal como Kollicoat MAE 30 DP, con metacaolín y tartrato de zolpidem antes de añadir la solución de silicato de sodio y agua, para disminuir la velocidad de disolución del ingrediente farmacéutico activo de la resultante capa homogénea de la composición, en diferentes medios tales como, por ejemplo, un pH bajo, etanol y agua caliente.

**Ejemplo 2****Pellets que Contienen Fentanilo para la Administración Transdérmica de Fármacos**

- 40 Se compraron a Sigma-Aldrich (Estocolmo, Suecia) base de fentanilo (MacFarlan y Smith, Edimburgo, RU), Eudragit L100-55 (Evonik industries, Alemania), caolín ( $\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$ ), sílice pirógena ( $\text{SiO}_2$  con un tamaño de partículas de 7 nm) e hidróxido de sodio de grado reactivo (NaOH).

Se preparó metacaolín calentando el caolín a 800 °C durante dos horas. Se preparó silicato de sodio, disolviendo 24,398 g de NaOH y 26,306 g de  $\text{SiO}_2$  en 50 ml de agua destilada.

- 45 Se mezclaron los materiales secos (metacaolín, Eudragit y fentanilo) y luego se añadió el silicato de sodio a un mortero de vidrio, hasta que se formó una pasta homogénea. Se aplicó la pasta en un molde de teflón con orificios, para formar pellets cilíndricos (1,5 x 1,5 mm o 1 x 1 mm, diámetro x altura). Se colocaron los moldes en un horno a 37 °C (100 % de humedad relativa (HR)), durante 48 horas. Una vez completada la síntesis, se secaron las muestras al aire durante un día, y se extrajeron de los moldes.

Se prepararon dos juegos de gránulos de diferentes tamaños, comenzando con:

- 50 (a) 8 g de metacaolín, 1,0019 g de Eudragit, 0,2401 g de fentanilo, y 14,04 g de silicato de sodio (obteniendo 11,067 mg de fentanilo por gramo de pellets de 1 x 1 mm); y  
(b) 4 g de metacaolín, 0,50068 g de Eudragit, 0,12033 g de fentanilo, y 6.03 g de silicato de sodio (obteniendo

## ES 2 658 913 T3

11,945 mg de fentanilo por gramo de pellets de 1,5 x 1,5 mm).

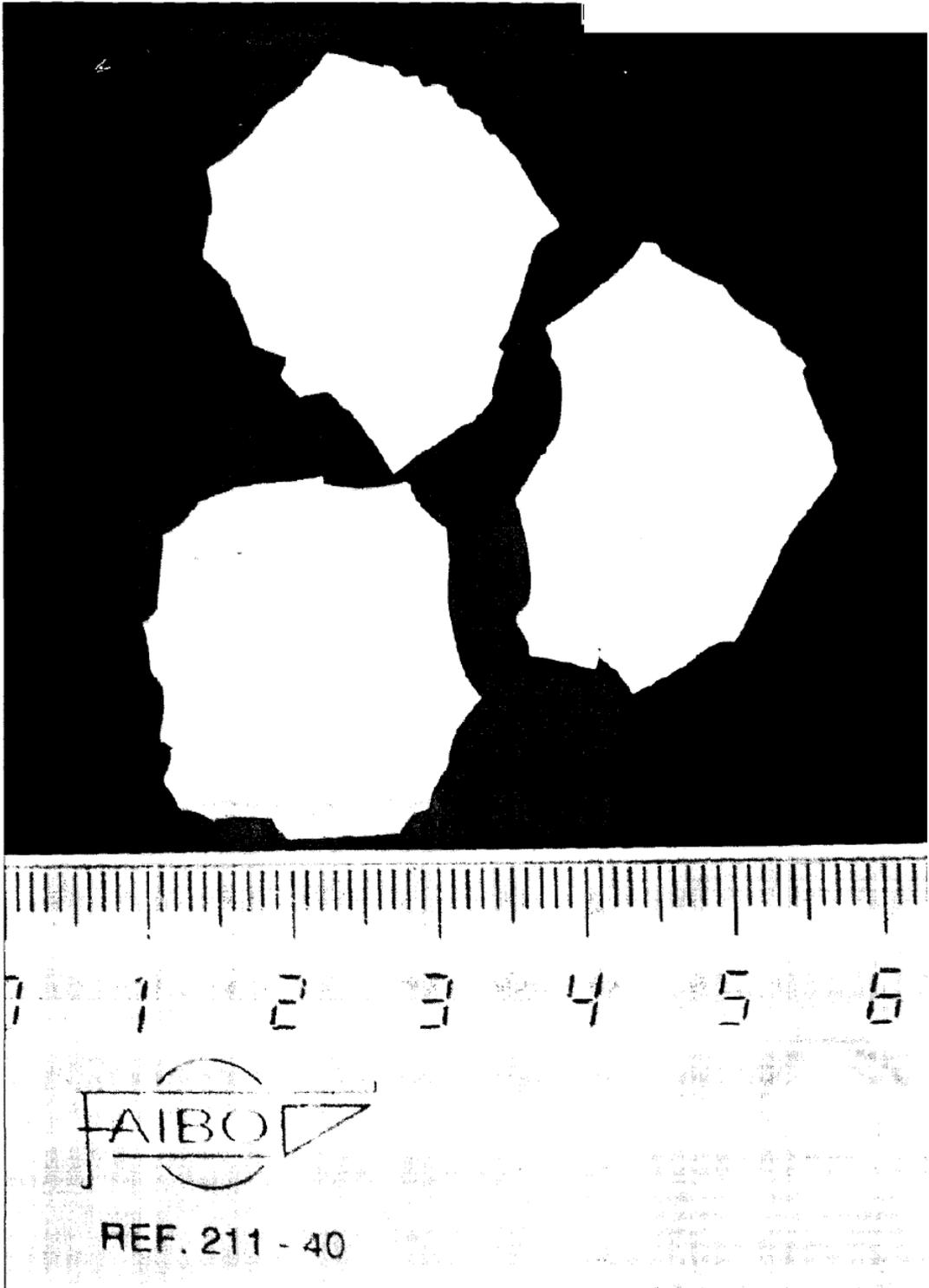
También se prepararon gránulos que contenían zolpidem, utilizando esencialmente el mismo proceso (3 juegos de pellets de 1,5 x 1,5 mm que contenían 1,862 mg, 0,878 mg y 0,158 mg, respectivamente, de zolpidem por cada 150 mg de pellets, y un juego de pellets de 1 x 1 mm que contenía 1,862 mg de zolpidem por cada 150 mg de pellets).

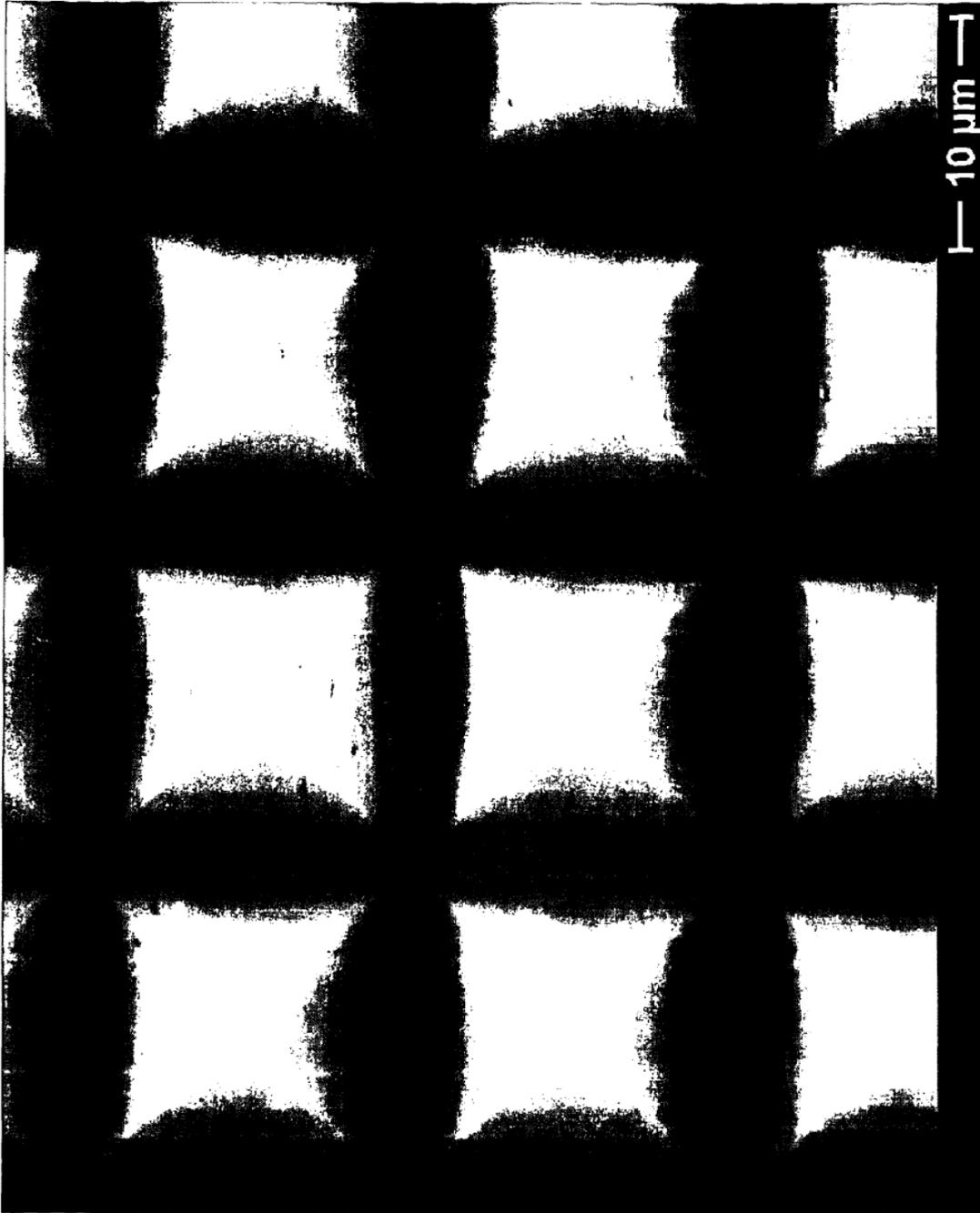
5

## REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de administración transdérmica de fármacos, que comprende un elemento de suministro de fármacos que define una superficie de contacto para su ubicación contra la piel del paciente, durante su uso, incluyendo el elemento de suministro de fármacos una composición farmacéutica de liberación progresiva que comprende un ingrediente farmacéutico activo, entremezclado homogéneamente en los poros de una red sólida y continua que comprende un material portador, y que posee una resistencia mecánica suficiente para mantener la integridad general de la red cuando se aplique a la misma una fuerza de al menos aproximadamente 1 kg-fuerza/cm<sup>2</sup>.
2. Un dispositivo de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que el material portador se basa en uno o más materiales cerámicos.
3. Un dispositivo de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que el material cerámico es silicato de aluminio, aluminato de calcio o haloisita.
4. Un dispositivo de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que el material portador se basa en uno o más materiales geopolímeros.
5. Un dispositivo de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el elemento de suministro de fármacos está formado por pellets o partículas de la composición embebida en una matriz de parche.
6. Un dispositivo de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la Reivindicación 5, en el que la composición incluye adicionalmente un material auxiliar de peletización, en el que el material auxiliar de peletización es celulosa microcristalina.
7. Un dispositivo de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en el que el elemento de suministro de fármacos está formado por una capa homogénea de la composición; en el que la superficie de contacto del elemento de suministro de fármaco es/está:
- (i) sustancialmente plana;
  - (ii) moldeada de modo que defina una serie de protuberancias microscópicas;
  - (iii) moldeada de modo que defina un conjunto de protuberancias microscópicas, en el que las protuberancias microscópicas son protuberancias piramidales microscópicas; o
  - (iv) moldeada de modo que defina una serie de microagujas.
8. Un dispositivo de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la composición incluye adicionalmente un agente formador de película, entremezclado homogéneamente dentro de los poros.
9. Un dispositivo de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la Reivindicación 8, en el que el agente formador de película es:
- un material de revestimiento entérico; o
  - un copolímero derivado de ácido metacrílico y acrilato de etilo, o un polímero metacrílico neutro con grupos ácidos o alcalinos.
10. Un dispositivo de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el ingrediente farmacéutico activo es un analgésico opioide seleccionado de entre morfina, codeína, tebaína o un aducto de Diels-Alder de los mismos, diamorfina, hidromorfona, oximorfona, hidrocodona, oxycodona, etorfina, nicomorfina, hidrocodona, dihidrocodona, metopón, normorfina, N-(2-feniletil)normorfina, racemorfano, levorfanol, dextrometorfano, levortorán, ciclorfán, butorfanol, nalbufina, ciclazocina, pentazocina, fenazocina, petidina(meperidina), fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo, cetobemidona, carfentanilo, anileridina, pimindodina, etoheptacina, alfaprodina, betaprodina, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, difenoxilato, loperamida, metadona, isometadona, propoxifeno, hidrocloreuro de acetato de levometadilo, dextromoramida, piritramida, bezitramida, dextropropoxifeno, buprenorfina, nalorfina, oxilorfano, tilidina, tramadol, alilprodina, bencilmorfina, clonitaceno, desomorfina, diampromida, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, hidroxipetidina, levofenacilmorfano, lofentanil, meptazinol, metazocina, mirofina, narceína, norpipanona, papaverina, fenadoxona, fenomorfano, fenoperidina, propiram y dezocina.
11. Un dispositivo de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la Reivindicación 10, en el que el analgésico opioide se selecciona de entre buprenorfina, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo y fentanilo.
12. Un dispositivo de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la Reivindicación 7(iv), 8 o 9, en el que el ingrediente farmacéutico activo es un péptido o una proteína.

13. Un dispositivo de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para su uso en terapia.
14. Un dispositivo de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con las Reivindicaciones 10 u 11, para su uso en el tratamiento del dolor.
- 5 15. El uso de un dispositivo de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con las Reivindicaciones 10 u 11, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento del dolor.





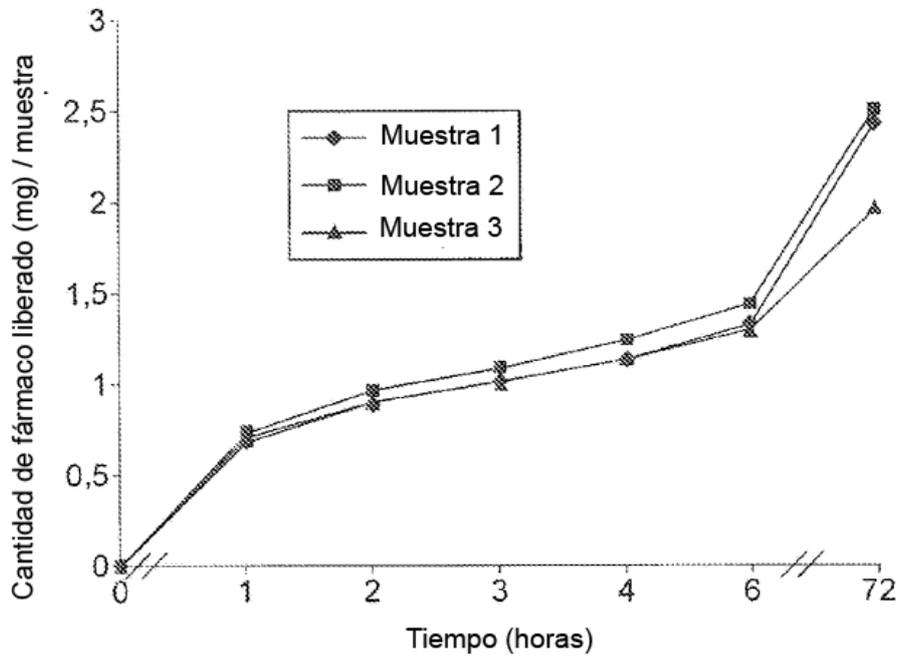


FIG. 3

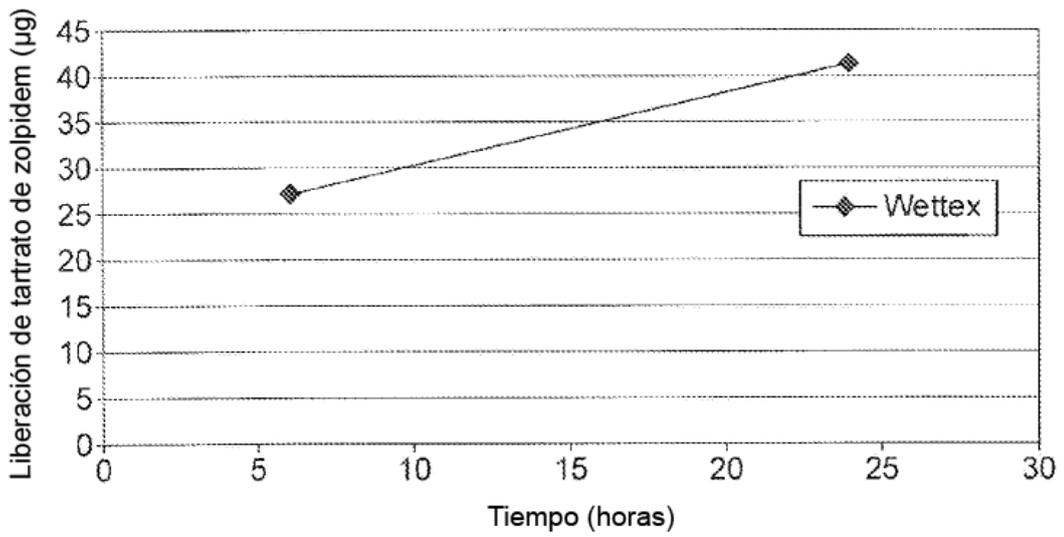


FIG. 4