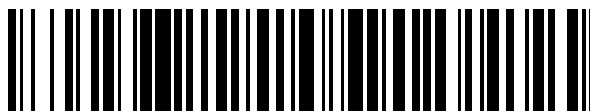


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 871**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2015 PCT/US2015/012196**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.07.2015 WO15112563**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2015 E 15740893 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 3096746**

54 Título: **Sistemas transdérmicos disuasivos del abuso y del mal uso**

30 Prioridad:

22.01.2014 US 201461930090 P
22.01.2014 US 201461930104 P
20.06.2014 US 201462014723 P
20.06.2014 US 201462014721 P
24.11.2014 US 201462083620 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.11.2019

73 Titular/es:

4P THERAPEUTICS (100.0%)
680 Engineering Dr. Suite 150
Norcross, GA 30092, US

72 Inventor/es:

ENSCORE, DAVID, JAMES;
TAGLIAFERRI, FRANK;
DAMON, STEVEN, PAUL;
SMITH, ALAN y
GAULDING, JEFFREY, C.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 729 871 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistemas transdérmicos disuasivos del abuso y del mal uso

Campo de la invención

5 La presente invención se encuentra en el campo de la administración transdérmica de fármacos y, más particularmente, en los sistemas transdérmicos que limitan la posibilidad de abuso deliberado o mal uso accidental del sistema.

Antecedentes de la invención

10 Se han desarrollado y comercializado sistemas de administración transdérmica de fármacos para la administración de agentes terapéuticos en un solo día o en varios días. Muchos de estos sistemas son parches transdérmicos. Los parches a menudo contienen un exceso significativo del agente terapéutico para garantizar que se administra al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de fármaco durante el período de dosificación previsto. Como resultado, los parches usados pueden contener una cantidad sustancial de fármaco incluso después de que el parche se use durante el período de dosificación prescrito. Además, muchos de estos medicamentos son muy potentes y son propensos a un abuso deliberado o mal uso accidental que puede causar reacciones adversas graves si son ingeridos por niños o animales.

15 El uso indebido accidental puede ocurrir cuando los niños o los animales acceden a parches frescos, parches que se caen de la piel del usuario durante el tratamiento, y parches usados desechados. Además, si el niño o el animal está siendo tratado con el parche transdérmico, podrían usar el parche de forma incorrecta al quitarlo, masticarlo y/o tragarlo y recibir el medicamento en una dosis de bolo peligrosa.

20 Existen múltiples rutas de abuso de estos sistemas reportados en la literatura. Las rutas principales son el uso del parche como plataforma para la administración de fármacos bucales, ya sea mediante la masticación o mediante la colocación bucal directa y la extracción del fármaco del parche para inyección o administración bucal u oral.

25 Se han otorgado varias patentes que abordan el abuso de analgésicos narcóticos mediante la incorporación de un antagonista específico al medicamento en la formulación del parche. Si bien estas tecnologías pueden ser efectivas, tienen inconvenientes importantes. Específicamente, para ser efectivo, el antagonista debe ser específico para el fármaco que es factible para los analgésicos narcóticos y algunos otros fármacos, pero no para los fármacos que se pueden administrar por vía transdérmica en general. Además, el mecanismo de esta ruta de disuasión del abuso requiere que la administración sistémica tanto del narcótico como de su antagonista sea efectiva. El agonista y el antagonista deben administrarse en la proporción adecuada y el antagonista no debe eliminarse del cuerpo más rápidamente que el analgésico narcótico. Las patentes ejemplares que abordan la disuasión del abuso del sistema transdérmico mediante la incorporación de antagonistas de fármacos son los documentos US 5,149,538, US 5,236,714 y US 7,182,955.

30 Otras patentes abordan el abuso de parches transdérmicos disuasivos desde una dirección más genérica incorporando agentes aversivos (agentes amargos, picantes y eméticos) que dificultan el abuso del parche. Si los agentes aversivos se combinan con el medicamento en la capa de contacto con la piel del parche transdérmico, los agentes no deben ser transdérmicamente permeables ni causar efectos sistémicos adversos y no deben irritar la piel ni mostrar su efecto aversivo cuando se usa el parche según lo previsto (por ejemplo, provocando una sensación de ardor cuando se usa un agente punzante como la capsaicina como agente aversivo). Por lo tanto, gran parte de la técnica describe la incorporación del agente aversivo en una ubicación en el parche donde no se puede suministrar por vía transdérmica, pero puede manifestar su efecto disuasivo cuando se abusa del parche. Parte de la técnica describe la colocación del agente aversivo en o sobre la capa de soporte del sistema distal de la capa que contiene el fármaco.

35 El uso de agentes aversivos incorporados en el soporte del parche es una tecnología general que se puede aplicar a todas las drogas de forma transdérmica y puede disuadir el abuso del parche en algunos casos de abuso, como la masticación del parche o la extracción del agente aversivo junto con el fármaco para su posterior inyección o administración bucal u oral. Uno de estos sistemas de parches se describe en el documento US 7,011,843. Sin embargo, existen medios relativamente sencillos para que un usuario separe la droga del agente aversivo antes del abuso. Un medio es la separación física de la capa de soporte del parche que contiene el agente aversivo de la capa que contiene el medicamento del parche. Otro medio es colocar el parche en agua, alcohol u otros solventes comunes para eluir el agente aversivo de la capa de soporte mientras deja el revestimiento de liberación del parche en su lugar para evitar en gran medida la elución del medicamento. Esto permitiría el abuso posterior del parche mediante la ingestión, la colocación bucal o la elución del fármaco de la formulación que no contiene el agente aversivo para la administración o inyección bucal u oral. Por lo tanto, todavía hay una necesidad de sistemas transdérmicos que disuadan efectivamente el mal uso y el abuso deliberado de los sistemas de drogas transdérmicos.

55

Sumario de la invención

5 En un aspecto, la invención proporciona un sistema de parche transdérmico disuasivo del abuso o disuasivo del mal uso que comprende una capa de soporte de parche, en donde uno o más agentes aversivos se incorporan o se adhieren irreversiblemente al lado distal de la capa de soporte de parche, en donde una capa adhesiva se adhiere al lado proximal de la capa de soporte y en donde uno o más agentes aversivos exhiben un perfil de liberación bifásico o sostenido cuando se sumergen en un medio de disolución.

10 En otro aspecto, la invención proporciona un sistema disuasivo del abuso o disuasivo del mal uso que comprende una capa de soporte del parche, una capa adhesiva que contiene fármaco y un revestimiento de liberación, en donde uno o más agentes aversivos se incorporan o se adhieren irreversiblemente al lado distal de la capa de soporte del parche, en donde la capa adhesiva que contiene el fármaco comprende uno o más agentes terapéuticamente activos, en donde dicha capa adhesiva que contiene el fármaco se adhiere al lado proximal de la capa de soporte del parche, en donde el revestimiento de liberación se adhiere reversiblemente a la capa adhesiva que contiene el fármaco, y en donde el revestimiento de liberación es un revestimiento de liberación permeable.

Breve descripción de los dibujos

15 La figura 1A es una vista en sección transversal de un sistema de parche disuasivo del abuso/disuasivo del mal uso de acuerdo con la presente invención.

La figura 1B es una vista en sección transversal de otro sistema de parche disuasivo del abuso/disuasivo del mal uso de acuerdo con la presente invención.

La figura 2 es un gráfico representativo de la liberación fraccional de agentes aversivos en agua o etanol al 95% a lo largo del tiempo.

20 La figura 3 es un gráfico representativo de la liberación fraccionada de lidocaína en agua a lo largo del tiempo en presencia o ausencia de diversos revestimientos de liberación.

La figura 4 es un gráfico representativo de la liberación fraccionada de lidocaína en etanol al 50% a lo largo del tiempo en presencia o ausencia de diversos revestimientos de liberación.

25 La figura 5 es un gráfico representativo de la liberación fraccionada de fentanilo en agua a lo largo del tiempo en presencia o ausencia de diversos revestimientos de liberación.

La figura 6 es un gráfico representativo de la liberación fraccionada de fentanilo en etanol al 50% a lo largo del tiempo en presencia o ausencia de diversos revestimientos de liberación.

La figura 7 es un gráfico representativo de la liberación fraccionada de fentanilo en etanol al 95% a lo largo del tiempo en presencia o ausencia de diversos revestimientos de liberación.

30 La figura 8 es un gráfico representativo de la liberación fraccional de agentes aversivos y fentanilo en agua o etanol al 95% a lo largo del tiempo en ausencia de revestimientos de liberación.

La figura 9 es un gráfico representativo de la liberación fraccionada de agentes aversivos y fentanilo en agua o etanol al 95% a lo largo del tiempo en presencia de revestimientos de liberación de celulosa perforados.

Descripción detallada de la invención

35 La presente invención proporciona un sistema de parche disuasivo del abuso o disuasivo del mal uso. El sistema de parches puede ser un sistema de parches de administración transdérmica de medicamentos o un sistema de parches superpuestos para disuadir el mal uso. La figura 1 ilustra un sistema de parche disuasivo del abuso o disuasivo del mal uso de acuerdo con una realización particular de la invención. La capa 1 del agente aversivo se adhiere irreversiblemente al lado distal de la capa 2 de soporte del parche. La capa adhesiva o la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco se adhiere irreversiblemente al lado proximal de la capa 2 de soporte. El revestimiento 4 de liberación se adhiere reversiblemente a la capa adhesiva o a la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco.

40 El sistema transdérmico disuasivo del abuso o disuasión del mal uso de esta invención utiliza un agente aversivo o una combinación de agentes aversivos. Como se usa en el presente documento, el término "agente aversivo" significa cualquier agente que provoca una reacción negativa fuerte, temporal y no letal en un animal, incluidos los humanos, que está expuesto al agente. Tales agentes aversivos incluyen, pero no se limitan a, agentes amargos, agentes picantes y agentes eméticos. En una realización, los agentes aversivos son agentes que actúan localmente en lugar de requerir la absorción sistémica por parte del animal expuesto al agente. Los agentes localmente activos provocan una sensación negativa (por ejemplo, mal sabor, sensación de ardor o emesis) cuando se colocan en la boca o provocan una sensación de ardor u otra sensación negativa cuando se inhalan, inyectan o colocan en forma rectal o vaginal. Los agentes aversivos adecuados incluyen, entre otros, benzoato de denatonio, sacárido de denatonio, octaacetato de sacarosa, quercetina, capsaicina, resiniferatoxina, cuasina, brucina, piperina, isotiocianato de alilo, alumbre, sulfato de cobre y emetina. En algunas realizaciones, el agente aversivo se selecciona para que

tenga cierta permeabilidad en la piel humana intacta. En algunas realizaciones, se incorporan dos o más agentes aversivos para aumentar la disuasión o para disuadir a los múltiples procedimientos de abuso o mal uso.

5 Como se usa en este documento, la expresión "agente terapéuticamente activo" significa cualquier prescripción, o un agente farmacéutico o medicinal compuesto, incluidas vitaminas, suplementos minerales y productos naturales, que provoca una respuesta fisiológica en un animal después de la administración del agente y generalmente está destinado a tratar o prevenir una lesión o enfermedad. La expresión "agente terapéuticamente activo" y el término "fármaco" se usan de manera intercambiable en este documento.

10 Los sistemas de parches transdérmicos de acuerdo con la presente invención comprenden una capa de soporte. La capa de soporte generalmente está hecha de un material o combinación de materiales que es impermeable o al menos sustancialmente impermeable al agente(s) aversivo(s) y al agente(s) terapéuticamente activo(s), si están presentes. La capa de soporte puede ser una capa única o varias capas de materiales iguales o diferentes. Los materiales para preparar capas de soporte para sistemas de parches transdérmicos son bien conocidos en la técnica. Los materiales adecuados para la capa de soporte incluyen poliolefinas, incluyendo polietileno y polipropileno; poliésteres, incluyendo tereftalato de polietileno, película de EVA multicapa y poliéster; poliuretano; o 15 una combinación de estos. Otros materiales adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetato de celulosa, copolímeros de acetato de vinilo plastificado-cloruro de vinilo, nailon, cloruro de polivinilideno (por ejemplo, SARAN), copolímero de etileno-metacrilato (Surlyn), papel de aluminio y compuestos de polímero-metal.

La capa de soporte puede ser flexible o no flexible. En una realización, la capa de soporte es flexible y puede adaptarse a la forma del miembro del cuerpo del animal al que se adhiere el sistema de parche transdérmico.

20 La capa de soporte de acuerdo con la presente invención tiene un lado distal y un lado proximal. El agente(s) aversivo(s) está incorporado en o en el lado distal de la capa de soporte del parche transdérmico. La capa adhesiva, con o sin un agente terapéuticamente activo, que entra en contacto con la piel del animal que lleva el parche está en el lado proximal de la capa de soporte. La colocación del agente(s) aversivo(s) en el lado distal de la capa de soporte impermeable evita la administración del agente(s) aversivo(s) en el lado proximal del parche. La colocación 25 del agente terapéuticamente activo en el lado proximal de la capa de soporte impermeable evita el suministro del agente terapéuticamente activo al lado distal de la capa de soporte.

El (los) agente(s) aversivo(s) se pueden unir al lado distal de la capa de soporte solo o se pueden disolver, dispersar, o disolver y dispersar en una o más capas de película de polímero que se aplica a la capa de soporte. Las capas de polímero preferidas se adhieren fuertemente a la capa de soporte, pero no son adhesivas para evitar que 30 la capa de agente aversivo se adhiera a la ropa o al pelaje.

En algunas realizaciones, la capa de soporte tiene un área de superficie extendida o capa adicional, tal como espuma o tela tejida o no tejida, unida irreversiblemente a uno o ambos lados de la capa de soporte impermeable al fármaco. La superficie extendida puede funcionar como un anclaje para la capa de agente aversivo, la capa adhesiva que contiene el fármaco, o ambos, y sirve para aumentar la dificultad de la separación física de las capas de parche entre sí. La figura 1A ilustra un sistema de parche disuasivo del abuso o disuasivo del mal uso de acuerdo 35 con esta realización particular de la invención. La capa 1 del agente aversivo se adhiere irreversiblemente al lado distal del soporte 2 del parche a través de una tela no tejida o la capa 5 de espuma. La capa adhesiva o la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco se adhiere irreversiblemente al lado proximal de la capa 2 de soporte a través de una tela no tejida o una capa 5 de espuma. El revestimiento 4 de liberación se adhiere de manera reversible a la capa adhesiva o a la capa 3 adhesiva que contiene el fármaco. En la figura 2, ambos lados proximal y distal de la capa 2 de soporte impermeable tienen una capa 5 unida de tela no tejida. Sin embargo, en ciertas realizaciones, la capa 5 de tela no tejida está presente solo en el lado distal o solo en el lado proximal de la capa 2 de soporte.

El agente(s) aversivo(s) se pueden incorporar en uno o más polímeros para formar una película delgada. Los polímeros adecuados para preparar dichas capas incluyen, sin limitación, poliisobutileno, copolímero de estireno-isopreno-estireno, caucho natural, copolímeros de etileno/acetato de vinilo (5-60 por ciento de acetato de vinilo), polietileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo (5-60 por ciento de acrilato de etilo), polivinil pirrolidona y polivinilpirrolidona reticulada, y polímeros celulósicos. Como se usa en el presente documento, la expresión "capa de polímero" significa una o más capas de película delgada polimérica. Las capas de película individuales se pueden laminar después de la extrusión, se pueden fundir con solvente sobre la capa de soporte o se pueden coextruir. La 50 fabricación de tales capas individuales y de múltiples películas es bien conocida en la técnica. La capa de polímero que contiene el agente aversivo puede contener agentes altamente solubles en agua tales como sales simples o polivinilpirrolidona para promover la liberación inicial rápida del agente(s) aversivo(s) cuando la capa de polímero entra en contacto con un medio de disolución.

Como se usa en el presente documento, la expresión "medio de disolución" significa un disolvente líquido acuoso o no acuoso. Los disolventes líquidos acuosos incluyen, sin limitación, aquellos líquidos que comprenden solo agua, soluciones que comprenden agua y una o más sales, ácidos o bases, o soluciones que comprenden agua y uno o más alcoholes, como etanol o isopropanol. Los solventes líquidos no acuosos incluyen, sin limitación, aquellos líquidos que no sean agua y soluciones de agua, que incluyen, entre otros, solventes domésticos comunes como etanol, alcohol isopropílico, acetona, acetato de etilo, tolueno y alcoholes minerales. El experto en la materia

entiende que ciertos disolventes líquidos no acuosos pueden comprender cierta cantidad de agua, tal como un 95% de etanol que contiene aproximadamente un 5% de agua. Por consiguiente, para los fines de la presente invención, aquellos disolventes que muestran propiedades no acuosas tales como etanol al 95% se consideran no acuosos, mientras que soluciones tales como etanol al 50% y agua al 50% que muestran propiedades acuosas generalmente se consideran disolventes acuosos.

El (los) agente(s) aversivo(s) se liberan en un perfil de liberación bifásico cuando se sumergen en un medio de disolución. El perfil de liberación bifásico consiste en una fase de liberación inmediata y una fase de liberación extendida. La fase de liberación inmediata es la fase en la que una parte del agente(s) aversivo(s) se libera de la capa de soporte inmediatamente o muy poco después de ponerse en contacto con un medio de disolución o humedad en una o más cavidades corporales como la boca, la nariz, el recto o la vagina, sin la necesidad de masticar u otro tipo de molienda o abrasión del parche. En una realización de la presente invención, la porción de liberación inmediata del agente(s) aversivo(s) es una cantidad suficiente para provocar el efecto aversivo antes de una dosis excesiva o potencialmente tóxica del fármaco que se libera del parche. Por ejemplo, si se usa un agente aversivo acre y el sistema se coloca en la boca, la porción de liberación inmediata del agente(s) aversivo(s) es una cantidad suficiente para producir una sensación de ardor que obliga al animal que está expuesto a retirar el parche de su boca antes de que se libere una sobredosis o una cantidad potencialmente tóxica del medicamento.

La porción extendida del agente(s) aversivo(s) se incorpora a la capa de polímero de manera que se libere más lentamente que la porción inmediata. En una realización de la presente invención, la porción de liberación prolongada es la porción de agente aversivo que se libera durante un período de tiempo suficientemente largo, de manera que una gran cantidad de medicamento en el parche se extraiga en un medio de disolución durante el mismo período de tiempo que el agente aversivo, con o sin el parche, el revestimiento de liberación se deja en su lugar. La porción de liberación prolongada hace que sea más difícil separar efectivamente el fármaco y los agentes aversivos mediante la extracción secuencial. Además, la porción de liberación prolongada del agente(s) aversivo(s) puede proporcionar una cantidad efectiva del agente aversivo en los parches usados, incluso si el parche se usa durante el baño o la natación.

El patrón bifásico de la liberación del agente aversivo se puede lograr a través de varios mecanismos. En una realización, el agente aversivo se puede incorporar a un polímero de matriz que tiene baja difusividad y solubilidad para los agentes aversivos y no está plastificado por el medio de disolución. Los polímeros de matriz adecuados incluyen, pero no se limitan a, poliisobutileno. En otra realización, el patrón de liberación del agente aversivo del polímero de matriz puede modificarse incorporando múltiples capas del polímero de matriz o capas de este o diferentes polímeros de matriz que comprenden diferentes concentraciones de los agentes aversivos. En otras realizaciones, los patrones de liberación bifásicos o sostenidos se pueden lograr mediante microencapsulación de la porción de liberación extendida del agente(s) aversivo(s) antes de la incorporación del agente(s) en la capa de polímero. Los polímeros de encapsulación que se conocen en la técnica de administración de fármacos pueden usarse para crear las microcápsulas de los agentes aversivos. Tales polímeros incluyen, sin limitación, copolímeros de ácido poliláctico, ácido láctico/ácido glicólico, alcohol polivinílico, polímeros acrílicos y metacrílicos, y polímeros celulósicos. Otros procedimientos para extender la liberación de la porción de liberación extendida del agente(s) aversivo(s) incluyen colocar el agente(s) detrás de una capa de membrana controladora discreta dentro de la capa de polímero y la unión reversible de los agentes a las cadenas de la capa de polímero también están de acuerdo con la invención. La membrana que controla la velocidad puede ser densa o microporosa y se puede seleccionar, sin limitación, de copolímeros de etileno/acetato de vinilo (5-60 por ciento de acetato de vinilo), copolímeros de polietileno, etileno/acrilato de etilo (5-60 por ciento de acrilato de etilo), polietileno, polipropileno y polímeros celulósicos.

Los sistemas de parches transdérmicos generalmente incluyen un revestimiento de liberación. El revestimiento desprendible se adhiere reversiblemente a la capa adhesiva y se retira para exponer el adhesivo para permitir que el usuario adhiera el parche a la piel. Los revestimientos de liberación para parches transdérmicos son típicamente una película compuesta de un polímero vítreo, como tereftalato de polietileno, recubierto con un recubrimiento de silicón o fluorocarbono. Los revestimientos son típicamente impermeables al fármaco contenido en el parche y no se ven afectados por la inmersión en agua u otros medios líquidos. En una realización de la invención, el revestimiento de liberación funciona de manera idéntica a los revestimientos descritos anteriormente cuando está seco, pero el revestimiento de la presente invención se vuelve altamente permeable al fármaco contenido en el parche cuando se sumerge en un medio de disolución. Dicho revestimiento se denomina en lo sucesivo "revestimiento de liberación permeable". Los materiales adecuados para el revestimiento de liberación permeable incluyen, pero no se limitan a, papel Kraft impregnado de celulosa hidratable y papel impregnado con almidón recubierto con un recubrimiento de liberación de silicón o fluorocarbono. El medio de disolución puede ser de pH ácido, básico o neutro y puede incluir agua pura.

En otra realización, el revestimiento es un revestimiento de liberación permeable perforado. El revestimiento de liberación permeable perforado es un revestimiento de liberación permeable que está perforado con una serie de orificios para hacer que el revestimiento sea altamente permeable al fármaco cuando el parche se sumerge en un medio de disolución que no es acuoso, además de ser permeable al fármaco en el parche cuando el revestimiento se sumerge en un medio de disolución acuoso. En una realización, los orificios en el revestimiento de liberación permeable perforado son de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,50 mm de diámetro. En otra realización,

los orificios son de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0.4 mm de diámetro. En ciertas realizaciones, los orificios se dispersan de manera relativamente uniforme a una densidad de aproximadamente 75 a 150 orificios por centímetro cuadrado. En otra realización, los orificios se dispersan de manera relativamente uniforme a una densidad de aproximadamente 100 a 150 orificios por centímetro cuadrado. Sin estar restringido por ninguna teoría particular, las perforaciones solas pueden ser suficientes para la penetración del fármaco a través del revestimiento en medios líquidos no acuosos, pero no lo suficiente para la penetración del fármaco a través del revestimiento en muchos medios líquidos acuosos debido a la alta tensión superficial del agua. Un revestimiento que se vuelve altamente permeable a los medicamentos cuando se expone a un medio líquido acuoso, o un revestimiento de liberación permeable similar que está perforado y también se vuelve altamente permeable a los medicamentos cuando se expone a medios líquidos no acuosos debido a las perforaciones, limita el potencial abusador de eluir en serie eficazmente el agente(s) aversivo(s) seguido(s) por el agente terapéuticamente activo sin agente aversivo. Los expertos en la materia comprenden que no todos los fármacos y todos los agentes aversivos se eluyen en marcos de tiempo similares en el mismo disolvente. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, los agentes aversivos y el fármaco(s) tendrán características de solubilidad similares.

La capa de soporte que contiene el agente(s) aversivo(s) que se libera en un patrón bifásico, el revestimiento de liberación que se vuelve permeable al medicamento cuando se coloca en un medio de disolución, y el revestimiento de liberación perforado que se vuelve permeable al medicamento cuando se coloca en un medio de disolución se pueden usar con cualquier tipo de parche transdérmico con una capa adhesiva que contiene el fármaco. La capa adhesiva que contiene el fármaco puede ser un fármaco único en la capa adhesiva, un sistema de liberación de fármaco multicapa o un sistema de depósito de fármaco. Los parches transdérmicos adhesivos adecuados que contienen el fármaco de acuerdo con la presente invención incluyen, sin limitación, parches de fármaco en adhesivo (matriz), parches multilaminados con o sin membranas de control de la velocidad, y parches de depósito de líquido. En una realización, el sistema de parches es un parche de matriz. En otra realización, el sistema de parches es un parche multilaminado. En otra realización, el sistema de parche es un parche de depósito líquido. Los sistemas de parches tales como los mencionados anteriormente son bien conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, editores de fármacos por vía transdérmica y tópica, editores de Ghosh, Pfister y Yum, Interpharm Press, 1997.

Los sistemas disuasivos del abuso y disuasivos del mal uso y de la presente invención se pueden usar con parches transdérmicos que contienen cualquier agente terapéuticamente activo adecuado para el suministro transdérmico. En ciertas realizaciones, los parches contienen agentes terapéuticamente activos que tienen un historial conocido de abuso como, sin limitación, analgésicos opiáceos y opiáceos que incluyen fentanilo, sufentanil y buprenorfina, y medicamentos estimulantes como el metilfenidato. En otras realizaciones, los sistemas disuasivos del abuso y disuasivo del mal uso pueden usarse para minimizar el uso indebido o el uso accidental de parches adhesivos que contienen drogas por parte de niños o cuidadores. Dichos parches pueden contener analgésicos no opiáceos como lidocaína, diclofenaco o glucocorticoides, o hormonas esteroideas sexuales como la progesterona, el estrógeno o la testosterona.

En algunas realizaciones de la presente invención, Las capas de polímeros que contienen agentes aversivos disuasivos del abuso y disuasivos del mal uso se pueden usar en parches adhesivos que no contienen ningún agente terapéuticamente activo, pero en su lugar están destinados a aplicarse sobre otro sistema de administración transdérmica de fármacos o sobre un área de lesión o tratamiento en un animal. Tales sistemas pueden usarse para disuadir a un animal no humano o un niño de lamer o masticar el parche aplicado o el área de tratamiento o lesión. El agente de soporte aversivo se puede incorporar a una capa de soporte de una manera similar a la descrita anteriormente para un sistema de parche que contiene un medicamento. Los agentes aversivos pueden ser liberados inmediatamente, a lo largo del tiempo, o en una liberación sostenida o patrón bifásico. Por lo tanto, en una realización, la presente invención proporciona un sistema de parche transdérmico disuasivo del abuso o del mal uso que comprende una capa adhesiva, en donde la capa adhesiva y el sistema de parche completo están libres o esencialmente libres de cualquier medicamento.

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos de ciertas realizaciones de la presente invención. Estos ejemplos y equivalentes de los mismos serán más evidentes para los expertos en la técnica a la luz de la presente divulgación y las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Ejemplo 1. Se prepara un soporte del sistema disuasivo del abuso para un parche transdérmico utilizando un soporte comercial que comprende una película de tereftalato de polietileno de 50 micrómetros unida a una película de etileno/acetato de vinilo que contiene agentes aversivos disueltos y dispersos y agentes aversivos en micropartículas de poli (DL-lactida-co-glicolida) dispersas. Se agrega una mezcla de benzoato de denatonio (1 por ciento en peso), capsaicina (3 por ciento en peso) y polivinilpirrolidona (3 por ciento en peso; valor K 30) al copolímero de etileno/acetato de vinilo (40 por ciento VA). La mezcla se calienta y se agita en la cámara de mezcla de un extrusor amasador hasta que sea uniforme. La mezcla 1:3 de benzoato de denatonio y capsaicina que totaliza el 10 por ciento en peso en base seca se disuelve en una solución al 10 por ciento en peso de poli (DL-lactida-co-glicolida) en cloruro de metileno. Las micropartículas de los agentes aversivos y PLGA se fabrican mediante secado por aspersión o emulsión/evaporación de aceite en agua y las partículas se agregan a una carga del 20 por ciento en peso a la mezcla calentada de agentes aversivos, polivinilpirrolidona y copolímero de etileno/acetato de vinilo, y

la mezcla se agita hasta que es uniforme. Se extruye una película de 25 micrómetros de espesor de la capa de polímero calentado en un lado de la película de tereftalato de polietileno.

Una formulación estándar de fentanilo en solución adhesiva acrílica utilizada en parches transdérmicos de fentanilo subsaturados comunes se moldea en el otro lado del soporte de poli (tereftalato de etileno) y se deja secar. Un revestimiento de liberación de tereftalato de polietileno siliconado de 2 milímetros de espesor se lamina al adhesivo seco. Los parches terminados transdérmicos de fentanilo disuasivos del abuso se troquelan en el área apropiada y se envasan en bolsas.

Ejemplo 2. Se prepara un soporte de sistema disuasivo del abuso para un parche transdérmico utilizando un soporte comercial que comprende una película de tereftalato de polietileno de 50 micrómetros unida a una película de etileno/acetato de vinilo que contiene un agente aversivo disuelto y disperso y un agente aversivo en micropartículas dispersas de poli DL-lactida. Se agrega una mezcla de capsaicina (5 por ciento en peso) y polivinilpirrolidona (3 por ciento en peso; valor K 30) al copolímero de etileno/acetato de vinilo (40 por ciento VA). La mezcla se calienta y se agita en la cámara de mezcla de un extrusor amasador hasta que sea uniforme. La capsaicina (10 por ciento en peso) se disuelve en una solución al 10 por ciento en peso de poli DL-lactida en cloruro de metileno. Las micropartículas de capsaicina y poli DL-lactida se fabrican mediante secado por pulverización o emulsión/evaporación de aceite en agua y las partículas se agregan con una carga del 20 por ciento en peso a la mezcla caliente de agente aversivo, polivinilpirrolidona y copolímero de etileno/acetato de vinilo y la mezcla se agita hasta que sea uniforme. Una película de 25 micrómetros de espesor de la capa de polímero calentada se extruye en un lado de la película de poli (tereftalato de etileno).

Una formulación estándar de fentanilo en solución adhesiva acrílica utilizada en parches transdérmicos de fentanilo subsaturados comunes se moldea en el otro lado del soporte de poli (tereftalato de etileno) y se deja secar. Un revestimiento de liberación de tereftalato de polietileno siliconado de 2 milímetros de espesor se lamina al adhesivo seco. Los parches transdérmicos terminados de fentanilo disuasivos del abuso se troquelan en el área apropiada y se envasan en bolsas.

Ejemplo 3. Se prepara un soporte de sistema de disuasivo del abuso para un parche transdérmico utilizando un soporte comercial que comprende una capa de poliéster no tejido laminado adhesivamente a una capa de película densa de tereftalato de polietileno. Se añaden (sobre una base de sólidos) 2 por ciento en peso de benzoato de denatonio y 5 por ciento en peso de capsaicina y 5 por ciento en peso de polivinilpirrolidona (valor K 30) a una solución de 40 por ciento en peso de copolímero de etileno/acetato de vinilo (40 por ciento VA) disuelto en cloruro de metileno. La mezcla se agita hasta que es uniforme y luego se moldea en una película en el lado no tejido del material de soporte comercial y se deja secar.

Una formulación estándar de fentanilo en solución adhesiva acrílica utilizada en parches transdérmicos de fentanilo subsaturados comunes se moldea en el lado de la película de polietileno tereftalato denso del soporte y se deja secar. Una película de 2 milímetros de espesor de celulosa hidratable recubierta con un recubrimiento de liberación de silicona se lamina a la capa que contiene fentanilo adhesivo seco. Los parches transdérmicos terminados de fentanilo disuasivos del abuso se troquelan en el área apropiada y se envasan en bolsas.

Ejemplo 4. Se prepara un parche transdérmico como en el Ejemplo 3, excepto que la película de 2 milímetros de espesor de celulosa hidratable recubierta con un recubrimiento de liberación de silicona se reemplaza por una película de 3 milímetros de espesor de celulosa hidratable recubierta con un recubrimiento de liberación de silicona perforada con una matriz de 0.3 mm de diámetro. Orificios a una densidad de 125 hoyos por centímetro cuadrado. El revestimiento de liberación perforado se lamina a la capa adhesiva seca que contiene fentanilo. Los parches transdérmicos de fentanilo terminados disuasivos del abuso se troquelan en el área apropiada y se envasan en bolsas.

Ejemplo 5. Se prepara un soporte de sistema disuasivo del mal uso para un parche transdérmico utilizando un soporte comercial que comprende una película de tereftalato de polietileno de 50 micrómetros unida a una película de etileno/acetato de vinilo que contiene agentes aversivos disueltos y dispersos y agentes aversivos en micropartículas de poli (DL-lactida-co-glicolida) dispersas. Se agrega una mezcla de benzoato de denatonio (1 por ciento en peso), capsaicina (3 por ciento en peso) y polivinilpirrolidona (3 por ciento en peso; valor K 30) al copolímero de etileno/acetato de vinilo (40 por ciento VA). La mezcla se calienta y se agita en la cámara de mezcla de un extrusor amasador hasta que sea uniforme. Una mezcla 1:3 de benzoato de denatonio y capsaicina que totaliza el 10 por ciento en peso sobre una base seca se disuelve en una solución al 10 por ciento en peso de almidón en agua a una temperatura superior a 80°C. Las micropartículas de los agentes aversivos y el almidón se fabrican mediante secado por pulverización y las partículas se agregan con una carga del 20 por ciento en peso a la mezcla calentada de agentes aversivos, polivinilpirrolidona y copolímero de etileno/acetato de vinilo y la mezcla se agita hasta que sea uniforme. Una película de 25 micrómetros de espesor de la capa de polímero calentada se extruye en un lado de la película de tereftalato de polietileno.

Una formulación estándar de fentanilo en solución adhesiva acrílica utilizada en parches transdérmicos de fentanilo subsaturados comunes se moldea en el lado de la película de polietileno tereftalato denso del soporte y se deja secar. Una película de 2 milímetros de espesor de celulosa hidratable recubierta con un recubrimiento de liberación

de silicona se lamina a la capa que contiene fentanilo adhesivo seco. Los parches transdérmicos de fentanilo terminados disuasivos del abuso se troquelan en el área apropiada y se envasan en bolsas.

5 **Ejemplo 6.** Se prepara un parche superpuesto disuasivo del mal uso como el soporte del disuasivo del abuso en el Ejemplo 1, excepto que se moldea una película de 50 micrómetros (espesor seco) de un adhesivo de acrilato disponible comercialmente que no contiene medicamento, en lugar del fentanilo disuelto en el adhesivo acrílico del Ejemplo 1, se moldea. Luego se lamina un adhesivo de poliéster siliconado al adhesivo seco.

10 **Ejemplo 7.** Se prepara un parche de revestimiento disuasivo del mal uso utilizando un soporte comercial que comprende una película de tereftalato de polietileno de 12 micrómetros unida a una película de etileno/acetato de vinilo que contiene un agente aversivo disuelto y dispersado y un agente aversivo. Se agrega una mezcla de capsaicina (5 por ciento en peso) y polivinilpirrolidona (3 por ciento en peso; valor K 30) al copolímero de etileno/acetato de vinilo (40 por ciento VA). La mezcla se calienta y se agita en la cámara de mezcla de un extrusor amasador hasta que sea uniforme. La capsaicina (10 por ciento en peso) se mezcla con el copolímero de etileno/acetato de vinilo y una película de 25 micrómetros de espesor de la capa de polímero calentada se extruye en un lado de la película de tereftalato de polietileno. Una película de 50 micrómetros (espesor seco) de un adhesivo de acrilato disponible comercialmente se moldea en el lado del soporte de la capa opuesta al lado que contiene los agentes aversivos y se deja secar. Luego se lamina un adhesivo de poliéster siliconado al adhesivo seco.

20 **Ejemplo 8.** Se prepara un parche de recubrimiento disuasivo del mal uso como el del soporte disuasivo del abuso en el Ejemplo 5, excepto que se moldea una película de 50 micrómetros (espesor seco) de un adhesivo de acrilato disponible comercialmente que no contiene medicamento, en lugar del fentanilo disuelto en el adhesivo acrílico del Ejemplo 5, se moldea. Luego se lamina un adhesivo de poliéster siliconado al adhesivo seco.

25 **Ejemplo 9.** Se prepara un soporte del sistema disuasivo del mal uso para un parche transdérmico utilizando un soporte comercial para parches transdérmicos que contienen 3 capas, copolímero de etileno/acetato de vinilo, tereftalato de polietileno y polietileno de densidad media (Scotchpak 9730, 3M). Se disolvió poliisobutileno (MW 1.000.000, BASF) en n-heptano (Fisher Scientific) y se determinó el contenido de sólidos. Se pesó un volumen aproximado de 2 ml de la solución de poliisobutileno en un vial de centelleo de vidrio y se calculó la masa de polímero. Se calculó la masa de benzoato de denatonio (Alfa Aesar) y capsaicina (Chem-Impex, Int'l) para obtener una carga del 15 por ciento en peso de cada agente en el poliisobutileno sobre una base seca. Estas masas de los agentes aversivos se pesaron en un vial de centelleo separado y se disolvieron en un pequeño volumen de cloruro de metileno (Spectrum). La solución de cloruro de metileno del agente aversivo se añadió al vial que contenía la solución de poliisobutileno y la mezcla se agitó en vórtice hasta que se formó una dispersión visualmente uniforme. La solución que contenía el poliisobutileno y los agentes aversivos se vertió en el lado de polietileno de densidad media de la película de soporte con un cuchillo de fundición y la película resultante se secó en un horno de convección a 80°C.

35 Una formulación estándar de fentanilo en solución adhesiva acrílica utilizada en parches transdérmicos de fentanilo subsaturados comunes se moldea en el lado de la película de polietileno tereftalato denso del soporte y se deja secar. Una película de 2 milímetros de espesor de celulosa hidratable recubierta con un recubrimiento de liberación de silicona se lamina a la capa que contiene fentanilo adhesivo seco. Los parches transdérmicos de fentanilo terminados disuasivos del abuso final se troquelan en el área apropiada y se envasan en bolsas.

40 **Ejemplo 10.** Se utiliza un soporte del sistema disuasivo del mal uso para un parche transdérmico con dos capas de matriz de agente aversivo usando un soporte comercial para parches transdérmicos que contienen 3 capas, copolímero de etileno/acetato de vinilo, tereftalato de polietileno y polietileno de densidad media (Scotchpak 9730, 3M). La primera capa de agente aversivo se preparó como sigue. Se disolvió poliisobutileno (MW 1.000.000, BASF) en n-heptano (Fisher Scientific) y se determinó el contenido de sólidos. Se pesó un volumen aproximado de 2 ml de la solución de poliisobutileno en un vial de centelleo de vidrio y se calculó la masa de polímero. Se calculó la masa de benzoato de denatonio (Alfa Aesar) y capsaicina (Chem-Impex, Int'l) para obtener una carga del 15 por ciento en peso de cada agente en el poliisobutileno sobre una base seca. Estas masas de los agentes aversivos se pesaron en un vial de centelleo separado y se disolvieron en un pequeño volumen de cloruro de metileno (Spectrum). La solución de cloruro de metileno del agente aversivo se añadió al vial que contenía la solución de poliisobutileno y la mezcla se agitó en vórtice hasta que se formó una dispersión visualmente uniforme. La solución que contenía el poliisobutileno y los agentes aversivos se vertió en el lado de polietileno de densidad media de la película de soporte con un cuchillo de fundición y la película resultante se secó en un horno de convección a 80°C. La segunda capa de agente aversivo se preparó como sigue. Se disolvió poliisobutileno (MW 1.000.000) en n-heptano y se determinó el contenido de sólidos. Se pesó un volumen aproximado de 2 ml de la solución de poliisobutileno en un vial de centelleo de vidrio y se calculó la masa de polímero. Se calculó la masa de benzoato de denatonio y capsaicina para dar como resultado una carga del 5 por ciento en peso de cada agente en el poliisobutileno sobre una base seca. Estas masas de los agentes aversivos se pesaron en un vial de centelleo separado y se disolvieron en un pequeño volumen de cloruro de metileno (Spectrum). La solución de cloruro de metileno del agente aversivo se añadió al vial que contenía la solución de poliisobutileno y la mezcla se agitó en vórtice hasta que se formó una dispersión visualmente uniforme. La solución que contenía el poliisobutileno y los agentes aversivos se vertió sobre la primera capa usando un cuchillo de fundición y la película de bicapa resultante se secó en un horno de convección a 80°C.

Una formulación estándar de fentanilo en solución adhesiva acrílica utilizada en parches transdérmicos de fentanilo subsaturados comunes se moldea en el lado de la película de polietileno tereftalato denso del soporte y se deja secar. Una película de 2 milímetros de espesor de celulosa hidratable recubierta con un recubrimiento de liberación de silicona se lamina a la capa que contiene fentanilo adhesivo seco. Los parches transdérmicos de fentanilo terminados disuasivos del abuso se troquelan en el área apropiada y se envasan en bolsas.

Ejemplo 11. Se prepara un parche de recubrimiento disuasivo del mal uso como el del soporte disuasivo del abuso en el Ejemplo 9, excepto que una película de 50 micrómetros (espesor seco) de un adhesivo de acrilato disponible comercialmente que no contiene fármaco, En lugar del fentanilo disuelto en el adhesivo acrílico del Ejemplo 5, un revestimiento de liberación de poliéster siliconado se lamina al adhesivo seco.

Ejemplo 12. Se preparó una capa de soporte de agente aversivo para determinar los patrones de liberación de dos agentes aversivos. Se disolvió poliisobutileno (MW 1.000.000, BASF) en n-heptano (Fisher Scientific) y se determinó el contenido de sólidos. Se pesó un volumen aproximado de 2 ml de la solución de poliisobutileno en un vial de centelleo de vidrio y se calculó la masa de polímero. Se calculó la masa de benzoato de denatonio (Alfa Aesar) y capsaicina (Chem-Impex, Int'l) para obtener una carga del 15 por ciento en peso de cada agente en el poliisobutileno sobre una base seca. Estas masas de los agentes se pesaron en un vial de centelleo separado y se disolvieron en un pequeño volumen de cloruro de metileno (Spectrum). La solución de cloruro de metileno del agente aversivo se añadió al vial que contenía la solución de poliisobutileno y la mezcla se agitó en vórtice hasta que se formó una dispersión visualmente uniforme. La solución que contenía el poliisobutileno y los agentes aversivos se vertió en el lado de polietileno pigmentado de la película de soporte (Scotchpak 9730, 3M) utilizando una cuchilla de fundición y la película resultante se secó en un horno de convección a 80°C.

Las muestras circulares del soporte recubierto se cortaron utilizando un punzón de arco y se probaron para determinar la cinética de liberación del agente a agua acidificada (pH 4) y etanol al 95% a 32°C utilizando un aparato USP Apparatus 7 (Agilent Technologies). La capsaicina y el denatonio se cuantificaron por HPLC y se calculó la cantidad fraccional de cada agente liberado. Los resultados se muestran en la Figura 2, donde se libera una porción de liberación inmediata de agente aversivo dentro de los primeros 15 minutos y se libera una porción de liberación prolongada de agente aversivo durante al menos cuatro horas.

Ejemplo 13. Se prepararon parches de lidocaína disolviendo poliisobutileno (1.000.000 MW, BASF) y poliisobutileno (30.000 MW, BASF) en n-heptano en una proporción de 1,25:1,0 y agregando 50 por ciento en peso de aceite mineral ligero (Sonneborn) sobre una base sólida. Se añadió 10 por ciento en peso de base de lidocaína (ICN Biomedicals) a la solución de PIB/MO (base seca) y se dejó disolver. La solución se mezcló en un molino de rodillos hasta que fue uniforme. Las películas se moldearon y el disolvente se secó en un horno de convección a 80°C.

Laminado de PET siliconado, celulosa siliconada, celulosa siliconada perforada o PET de silicona siliconada perforada se laminaron sobre la película de lidocaína seca. Los revestimientos perforados se prepararon pasando un DermaRoller (ZGTS, Jiatai longhe (Beijing) Technologies) de 8 agujas x 24 filas (192 agujas) a través del revestimiento de celulosa siliconada o PET. Los revestimientos perforados tenían una serie de orificios de 0,3 mm de diámetro con una densidad aproximada de 125 orificios por centímetro cuadrado. Para todas las configuraciones de revestimiento, se cortaron parches de prueba de 18 mm de diámetro utilizando un punzón de arco para las pruebas de liberación.

Los parches para cada configuración de revestimiento se probaron para la liberación del fármaco en agua acidificada (pH 4), etanol al 50% en agua y etanol al 95% en agua usando un aparato USP 7 (Agilent Technologies). La lidocaína se cuantificó utilizando HPLC y se calculó la cantidad fraccional de lidocaína liberada. Los resultados de los parches de lidocaína en agua y la lidocaína en etanol al 50% se muestran en la figura 3 y la figura 4, respectivamente. La celulosa siliconada perforada no se probó para su liberación en el agua ya que la celulosa siliconada no perforada proporciona resultados similares a la ausencia de revestimiento en el agua. Tampoco se probaron celulosa siliconada perforada y revestimientos de PET perforados en etanol al 50%.

Ejemplo 14. Los sistemas comerciales de fentanilo transdérmico que contienen 0,41 mg de base de fentanilo por centímetro cuadrado (Mylan) se probaron para determinar la cinética de liberación del fármaco a 32°C para cinco configuraciones de revestimiento de liberación. El parche comercial se probó sin el revestimiento suministrado comercialmente o con el revestimiento PET suministrado. Para las tres configuraciones restantes, el revestimiento de PET suministrado comercialmente se retiró y se reemplazó con celulosa siliconada, celulosa siliconada perforada o revestimiento de PET siliconado perforado. Los revestimientos perforados se prepararon pasando un DermaRoller (ZGTS, Jiatai longhe (Beijing) Technologies) de 8 agujas x 24 filas (192 agujas) a través del revestimiento PET suministrado comercialmente. Los revestimientos perforados tenían una serie de orificios de 0,3 mm de diámetro con una densidad aproximada de 125 orificios por centímetro cuadrado. Para todas las configuraciones de revestimiento, se cortaron parches de prueba de 18 mm de diámetro utilizando un punzón de arco para las pruebas de liberación de fármacos.

Los parches para cada configuración de revestimiento se probaron para la liberación del fármaco en agua acidificada (pH 4), etanol al 50% en agua y etanol al 95% en agua usando un aparato USP 7 (Agilent Technologies). El fentanilo se cuantificó utilizando HPLC y se calculó la cantidad fraccional de fentanilo liberada. Los resultados para el fentanilo

liberado en agua, etanol al 50% y etanol al 95% para cada configuración de revestimiento se muestran en la figura 5, figura 6 y figura 7, respectivamente.

5 **Ejemplo 15.** Los datos de liberación obtenidos para el fentanilo en etanol al 95% y en agua acidificada en ausencia de un revestimiento o en presencia de un revestimiento de celulosa perforada en el Ejemplo 14 se combinan con los datos de liberación de capsaicina y denatonio obtenidos en el Ejemplo 12. Estos gráficos combinados se muestran para parches sin revestimiento o con un revestimiento de celulosa perforado en la figura 8 y la figura 9, respectivamente. Al menos el 70% del agente aversivo todavía está presente en el parche después de cuatro horas en donde se ha liberado al menos el 60% del fentanilo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un sistema de parche transdérmico disuasivo del abuso o disuasivo del mal uso que comprende una capa de soporte del parche, en el que dicha capa de soporte comprende un lado distal y un lado proximal, en el que uno o más agentes aversivos se incorporan o se adhieren irreversiblemente en el lado distal de la capa de soporte, en el que una capa adhesiva se adhiere al lado proximal de la capa de soporte y en el que uno o más agentes aversivos exhiben un perfil de liberación bifásico cuando se sumergen en un medio de disolución.
2. El sistema de la reivindicación 1, en el que
- 10 (i) el sistema de parche transdérmico y la capa adhesiva están libres o esencialmente libres de cualquier fármaco;
- o
- (ii) la capa adhesiva es una capa adhesiva que contiene un agente terapéuticamente activo.
3. El sistema de la reivindicación 2, en el que el agente terapéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en hormonas esteroideas sexuales, agentes antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, opioides, analgésicos opiáceos y estimulantes, preferiblemente seleccionados de un opioide, un analgésico opiáceo y un estimulante, o más preferiblemente seleccionados de fentanilo, sufentanil, buprenorfina y metilfenidato.
- 15 4. El sistema de la reivindicación 2 o 3, en el que el sistema comprende además un revestimiento de liberación.
5. El sistema de la reivindicación 4, en el que el revestimiento de liberación es un revestimiento de liberación permeable, preferiblemente un revestimiento de liberación permeable perforado.
6. El sistema de la reivindicación 5, en el que el revestimiento de liberación permeable perforado comprende orificios de 0,05 a 0,50 mm de diámetro, opcionalmente en el que los orificios están a una densidad de 75 a 150 orificios por centímetro cuadrado.
- 20 7. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el uno o más agentes aversivos se incorporan a una capa de polímero, opcionalmente en el que la capa de polímero comprende uno o más polímeros seleccionados del grupo que consiste en poliisobutileno, copolímero de estireno-isopreno-estireno, caucho natural, copolímeros de etileno / acetato de vinilo, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada y polímeros celulósicos, en el que el polímero es preferiblemente poliisobutileno.
- 25 8. Un sistema de liberación transdérmica de fármaco disuasivo del abuso o disuasivo del mal uso que comprende una capa de soporte del parche, una capa adhesiva que contiene fármaco y un revestimiento de liberación, en el que uno o más agentes aversivos se incorporan o se adhieren irreversiblemente en el lado distal de la capa de soporte del parche, en el que la capa adhesiva que contiene el fármaco comprende uno o más agentes terapéuticamente activos, en el que dicha capa adhesiva que contiene el fármaco se adhiere al lado proximal de la capa de soporte del parche, en el que el revestimiento de liberación se adhiere reversiblemente a la capa adhesiva que contiene el fármaco, y en el que el revestimiento de liberación es un revestimiento de liberación permeable.
- 30 9. El sistema de la reivindicación 8, en el que el agente terapéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en hormonas esteroideas sexuales, agentes antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, opioides, analgésicos opiáceos y estimulantes, preferiblemente seleccionados de un opioide, un analgésico opiáceo y un estimulante, más preferiblemente seleccionados de fentanilo, sufentanil, buprenorfina y metilfenidato.
- 35 10. El sistema de la reivindicación 8, en el que el revestimiento de liberación permeable es un revestimiento de liberación permeable perforado, opcionalmente en el que el revestimiento de liberación permeable perforado comprende orificios de 0,05 a 0,50 mm de diámetro.
- 40 11. El sistema de la reivindicación 10, en el que los orificios están en una densidad de 75 a 150 orificios por centímetro cuadrado.
12. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que el uno o más agentes aversivos se incorporan en una capa de polímero, en el que la capa de polímero comprende uno o más polímeros seleccionados del grupo que consiste en poliisobutileno, copolímero de estireno-isopreno-estireno, caucho natural, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada y polímeros celulósicos, en el que el polímero es preferiblemente poliisobutileno.
- 45 13. Uso de un sistema de parches de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para reducir el posible abuso o mal uso de un agente terapéuticamente activo en un sistema de parches que contiene un medicamento por parte de un animal.
- 50

14. Un sistema de parches de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en la reducción del posible abuso o mal uso de un agente terapéuticamente activo en un sistema de parches que contiene un medicamento por parte de un animal.

5 15. El uso de la reivindicación 13 o el parche para el uso de la reivindicación 14, en el que el animal es un ser humano.

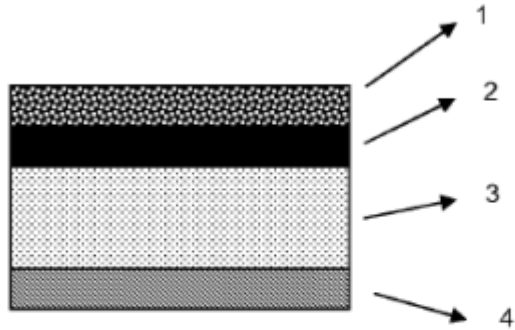


FIGURA 1A

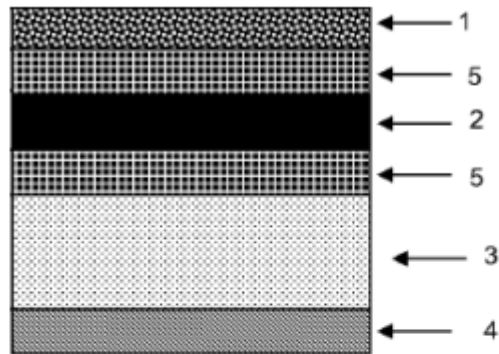


FIGURA 1B

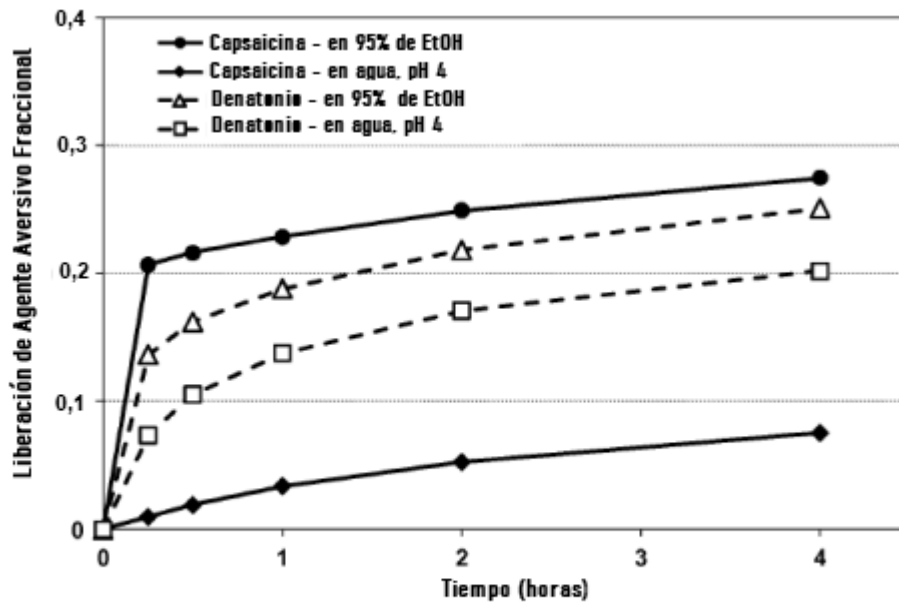


Figura 2

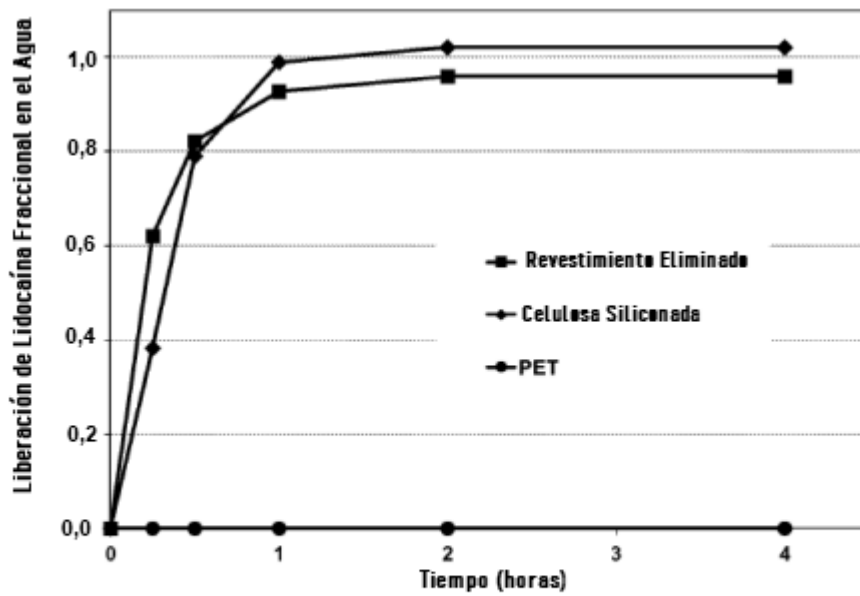


Figura 3

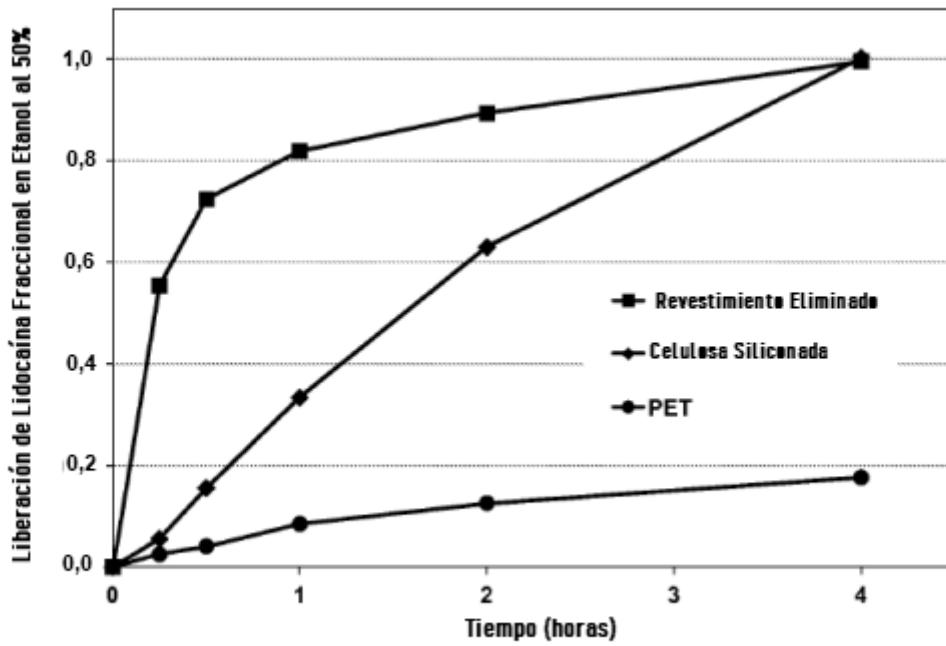


Figura 4

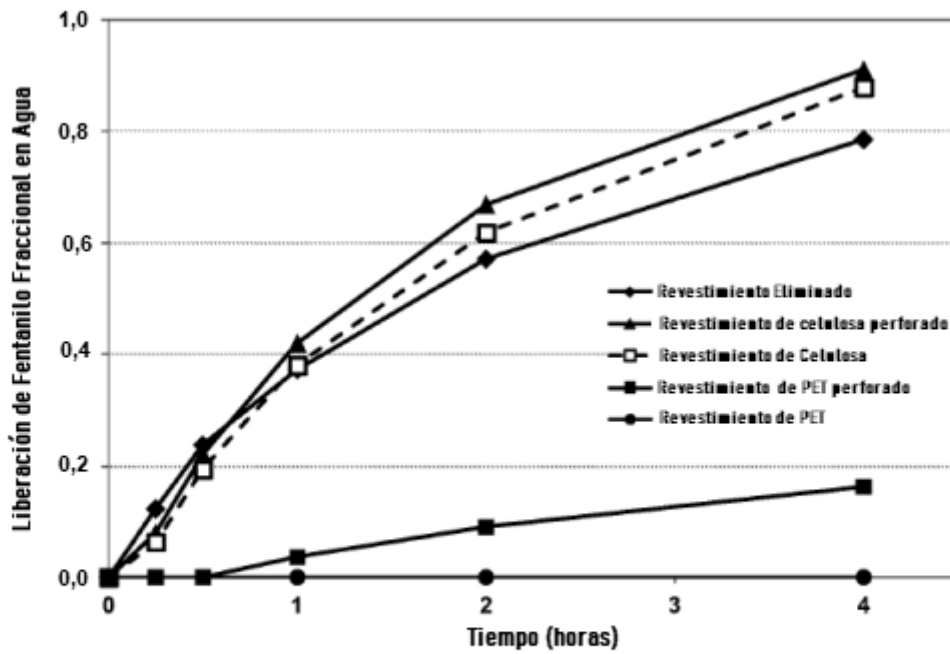


Figura 5

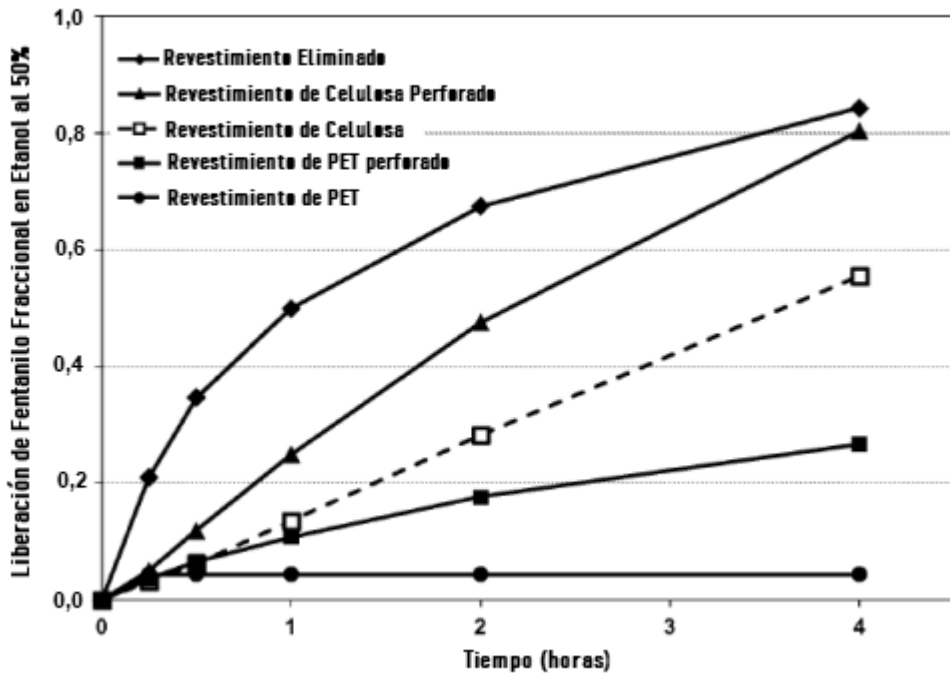


Figura 6

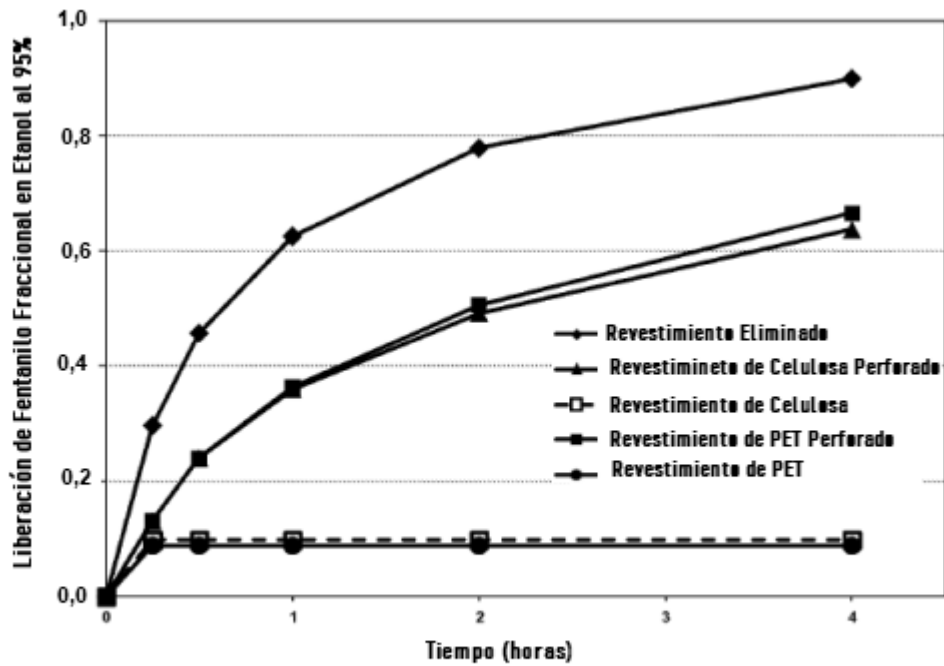


Figura 7

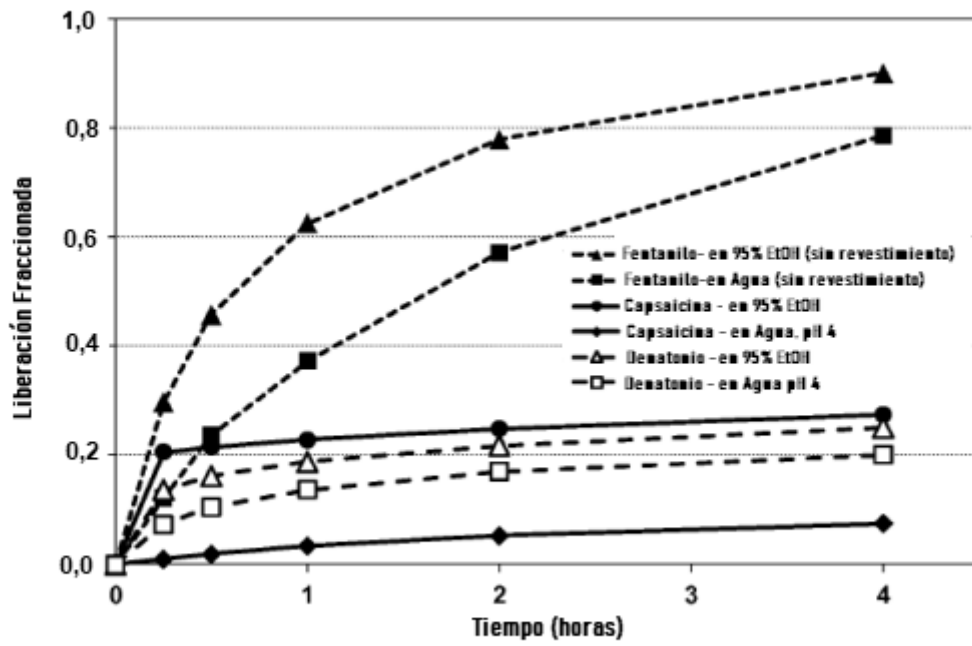


Figura 8

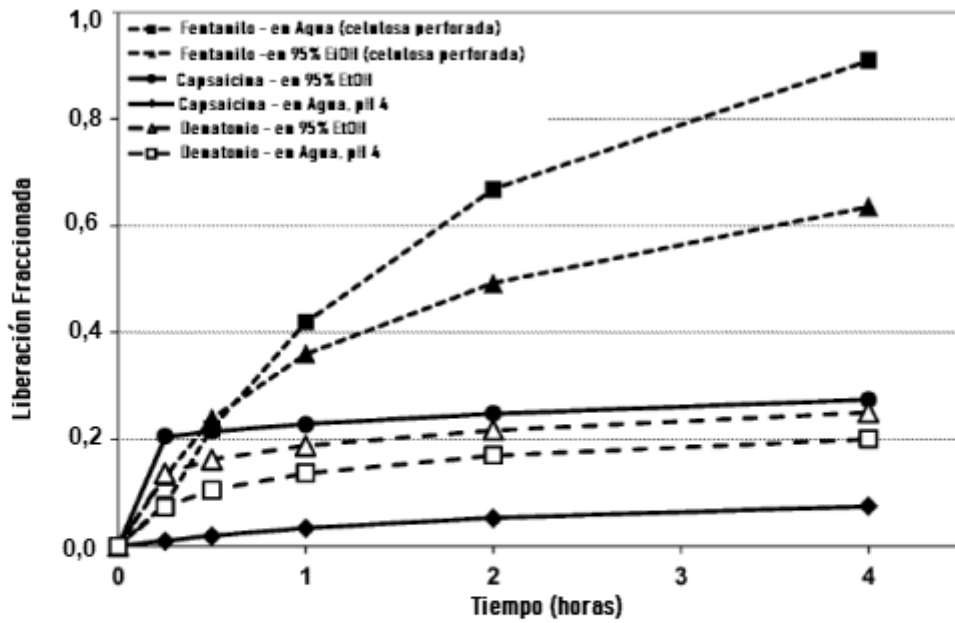


Figura 9