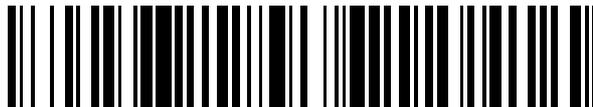


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 756**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2015 PCT/EP2015/066457**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2016 WO16009064**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2015 E 15739270 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 3169318**

54 Título: **Parche transdérmico opioide/antagonista de opioides disuasivo del abuso**

30 Prioridad:

18.07.2014 US 201462026195 P
01.07.2015 US 201562187473 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.09.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

STINCHCOMB, AUDRA LYNN;
HAMMELL, DANA CARMEL;
BANKS, STAN LEE;
ELDRIDGE, JOSH y
GOLINSKI, MIROSLAW JERZY

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 784 756 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

Parche transdérmico opioide/antagonista de opioides disuasivo del abuso

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un parche transdérmico. Más específicamente, la presente invención se refiere a un parche transdérmico disuasorio de abuso para la administración transdérmica de un analgésico opioide. La presente invención también se refiere a procesos para la preparación de los parches transdérmicos definidos aquí, así como para su uso en el tratamiento del dolor.

10 El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un tratamiento del cuerpo humano (o animal) por terapia (o diagnóstico).

Antecedentes de la invención

15 Los analgésicos opioides se usan ampliamente en la clínica para tratar el dolor moderado a intenso. Sin embargo, a pesar de su eficacia clínica, los analgésicos opioides sufren algunos inconvenientes importantes. Un inconveniente importante es que el uso prolongado de analgésicos opioides puede conducir a la dependencia, lo que da lugar a síntomas de abstinencia si el tratamiento con analgésicos opioides se suspende abruptamente. Esta dependencia de los opioides puede hacer que los analgésicos opioides sean muy adictivos y propensos al abuso. Además, los analgésicos opioides también son conocidos por su capacidad de producir una sensación de euforia, lo que motiva a algunos a usar opioides de forma recreativa.

20 La prevalencia del abuso de analgésicos opioides es un problema importante y la Food and Drug Administration (FDA) en los Estados Unidos ha iniciado un programa para alentar a los fabricantes de formulaciones opioides transdérmicas y de liberación prolongada a considerar estrategias innovadoras para reducir el riesgo de abuso, y de ese modo alentar el uso seguro de opioides.

25 El suministro transdérmico de analgésicos opioides es una forma conveniente y efectiva de administrar analgésicos opioides. Sin embargo, sigue siendo necesario mejorar las metodologías para la administración transdérmica de analgésicos opioides. Además, existe la necesidad de nuevos parches transdérmicos disuasivos del abuso que eviten, o reduzcan sustancialmente, el riesgo de abuso de opioides.

30 Los aspectos de la invención se diseñaron teniendo en cuenta lo anterior. El documento US 2004/126323 A1 se refiere a una forma de dosificación transdérmica resistente a la manipulación que comprende un agente activo, tal como un opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una base libre de un agente adverso, tal como un antagonista de opioides, y un producto farmacéuticamente aceptable de un agente adverso, como un antagonista de opioides. El documento US 5,149,538 A se refiere a una forma de dosificación resistente al mal uso para el suministro transdérmico de opioides que comprende, en combinación, 1) uno o más opioides permeables a la piel, 2) medios de suministro permeables a dicho opioide, 3) uno o más antagonistas para dicho opioide liberable tras la ingestión o inmersión en disolvente, y 4) barrera impermeable significa separar dicho opioide y dicho antagonista. El documento US 2013/251760 A1 se refiere a un sistema analgésico transdérmico con un potencial de abuso reducido, en donde el sistema proporciona la liberación controlada del antagonista a una velocidad suficiente para proporcionar una relación de velocidad de liberación limitante del abuso del antagonista al analgésico cuando la forma de dosificación está sujeta a abuso. El documento US 2011/245783 A1 se refiere a parches transdérmicos multicapa resistentes al abuso que comprenden opioides y profármacos opioides que tienen una capa de barrera ubicada entre la capa que contiene un opioide o un profármaco opioide y una capa que contiene un antagonista de opioides o profármaco antagonista de opioides.

Resumen de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un parche transdérmico que comprende un multilaminado, comprendiendo dicho multilaminado:

45 (i) una primera capa que comprende un compuesto analgésico opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un adhesivo sensible a la presión farmacéuticamente aceptable;

(ii) una segunda capa que comprende un antagonista de opioides, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un adhesivo farmacéuticamente aceptable; y

50 (iii) una capa barrera dispuesta entre la primera y la segunda capa, y en donde la capa barrera evita sustancialmente que el antagonista de opioides se difunda de la segunda capa a la primera capa durante el uso, y en donde la capa barrera es un material microporoso de polietileno de ultraalta densidad (UHDPE);

en donde una proporción del antagonista de opioides en la segunda capa está presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y una proporción del antagonista de opioides está presente en una forma no salina (por ejemplo, como una base libre).

5 Los parches transdérmicos de la presente invención son parches disuasivos de abuso. La membrana de barrera sirve para prevenir, o prevenir sustancialmente, que el antagonista de opioides presente en la segunda capa penetre a través de la primera capa durante el uso normal del parche. Como consecuencia, poco o ningún antagonista de opioides penetra en la piel de un paciente durante el uso normal. Sin embargo, si el parche se usa incorrectamente, por ejemplo, por un individuo que desea extraer el analgésico opioide del parche sumergiéndolo en ciertos solventes, como agua, etanol o acetona, o masticando el parche, entonces el antagonista de opioides presente en la segunda capa se liberará en una cantidad suficiente para antagonizar algunos o todos los efectos del analgésico opioide que se extrae. Esto significa que el analgésico opioide extraído no exhibirá los efectos farmacológicos esperados.

10 Para antagonizar eficazmente los efectos del analgésico opioide liberado del parche transdérmico en ciertos disolventes, es necesario que la relación de analgésico opioide a antagonista de opioides esté dentro de un cierto rango. El rango requerido dependerá del analgésico y antagonista de opioides particular utilizado. Típicamente, los parches transdérmicos de la presente invención liberan el antagonista de opioides en una proporción de 60:1 a 1:60 (analgésico opioide:antagonista de opioides) cuando el parche se sumerge en agua, acetona, etanol o regulador de fosfato (por ejemplo, a un pH de 6-7) por un período de más de 30 segundos, o más de 1 minuto, o más de 2 minutos.

20 De manera adecuada, los parches transdérmicos de la presente invención liberan el antagonista de opioides en una proporción de 4:1 a 1:4 (analgésico opioide:antagonista de opioides) cuando el parche se sumerge en agua, acetona, etanol o regulador de fosfato (por ejemplo, a un pH de 6-7) durante un período de más de 30 segundos, o más de 1 minuto, o más de 2 minutos.

Más adecuadamente, los parches transdérmicos de la presente invención liberan el antagonista de opioides en una proporción de 4:1 a 1:1 (analgésico opioide:antagonista de opioides) cuando el parche se sumerge en agua, acetona, etanol o regulador de fosfato (por ejemplo, a un pH de 6-7) durante un período de más de 30 segundos, o más de 1 minuto, o más de 2 minutos.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un parche transdérmico como se define en el presente documento para uso como medicamento o para uso en terapia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un parche transdérmico como se define en el presente documento para su uso en el tratamiento del dolor.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar el dolor, comprendiendo dicho método aplicar un parche transdérmico como se define en el presente documento. En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar un parche transdérmico como se define en el presente documento. Adecuadamente, dicho método comprende mezclar los componentes de la primera y/o segunda capa definidas en este documento respectivamente y colada en húmedo para formar la primera y segunda capa definidas en el presente documento; y ensamblar el multilaminado colocando una membrana barrera como se define en el presente documento entre la primera y la segunda capa.

Descripción detallada de la invención

Parche transdérmico del primer aspecto de la invención.

Como se indicó anteriormente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un parche transdérmico que comprende un multilaminado, comprendiendo dicho multilaminado:

40 (i) una primera capa que comprende un compuesto analgésico opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un adhesivo sensible a la presión farmacéuticamente aceptable;

(ii) una segunda capa que comprende un antagonista de opioides, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un adhesivo farmacéuticamente aceptable;

45 (iii) una capa barrera dispuesta entre la primera y la segunda capa, y en donde la capa barrera evita sustancialmente que el antagonista de opioides se difunda de la segunda capa a la primera capa durante el uso, y en donde la capa barrera es un material microporoso depolietileno de ultraalta densidad (UHDPE);

y en donde una proporción del antagonista de opioides en la segunda capa está presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y una proporción del antagonista de opioides está presente en una forma no salina (por ejemplo, como una base libre).

50 La primera capa tiene una primera superficie que contacta la membrana barrera y una segunda superficie opuesta que contacta la piel durante el uso. El analgésico opioide presente en la primera capa se difunde o penetra en la piel con el tiempo para proporcionar el efecto analgésico deseado.

De manera similar, la segunda capa tiene una primera superficie que contacta la membrana barrera y una segunda superficie opuesta.

La barrera, que es de material microporoso de polietileno de ultraalta densidad (UHDPE), evita o sustancialmente evita que el antagonista de opioides presente en la segunda capa penetre en la primera capa durante el uso normal del parche. Como consecuencia, poco o ningún antagonista de opioides penetra en la piel de un paciente durante el uso normal. Sin embargo, si el parche se usa incorrectamente, por ejemplo, por un individuo que desea extraer el analgésico opioide del parche usando ciertos solventes como agua, etanol o acetona, o masticando el parche, entonces el antagonista de opioides presente en la segunda capa será liberado para antagonizar los efectos del analgésico opioide, evitando así el uso indebido posterior del extracto analgésico opioide.

El parche transdérmico comprende además adecuadamente una membrana de respaldo que se extiende sobre la segunda capa (es decir, sobre la segunda superficie de la segunda capa). La segunda superficie de la primera capa está adecuadamente cubierta con un revestimiento desprendible despegable que se extiende por toda la segunda superficie de la primera capa, pero que se puede quitar para exponer la segunda superficie de la primera capa antes de la aplicación del parche sobre la piel.

Membranas de respaldo

Las membranas de respaldo adecuadas pueden ser oclusivas o no oclusivas. Cuando se usa una membrana de respaldo no oclusiva, es deseable usar un contenedor o sistema de cierre completamente oclusivo para evitar la degradación de la capa de formulación farmacéutica moldeada antes del uso. La membrana de respaldo puede ser de cualquier grosor, pero es adecuada entre aproximadamente 10 y 260 µm de grosor. Los materiales adecuados incluyen, entre otros, polímeros sintéticos que incluyen, por ejemplo, poliésteres, policarbonatos, poliimidas, polietileno, poli(terftalato de etileno), polipropileno, poliuretanos y policloruro de vinilo. La membrana de respaldo también puede ser un laminado que comprende capas adicionales que pueden incluir metal depositado por vapor, como aluminio, polímeros sintéticos adicionales y otros materiales, para permitir un sellado térmico, como el copolímero de EVA. Adecuadamente, la membrana de respaldo comprende Scotchpak 9730® oclusivo obtenible de 3M.

Revestimiento de liberación

El revestimiento de liberación está dispuesto típicamente en una superficie opuesta del laminado múltiple (es decir, la segunda superficie de la primera capa) a la membrana de respaldo y proporciona una capa protectora o impermeable removible, usualmente pero no necesariamente se hace antiadherente para no adherirse a la primera capa. El revestimiento de liberación sirve para proteger la primera capa durante el almacenamiento y el tránsito, y está destinado a ser eliminado antes de la aplicación sobre la piel. El revestimiento de liberación puede estar formado por los mismos materiales utilizados para la membrana de respaldo, pero puede estar formado por láminas de metal, Mylar®, tereftalato de polietileno, poliéster siliconado, sílice ahumada en caucho de silicona, politetrafluoroetileno, celofán, papel siliconado, papel aluminizado, película de cloruro de polivinilo, láminas compuestas o películas que contienen poliéster, como tereftalato de poliéster, poliéster o poliéster aluminizado, politetrafluoroetileno, copolímeros de poliéster bloque de amida, copolímeros de bloques de polietileno metil metacrilato, poliuretanos, cloruro de polivinilideno, nylon, elastómeros de silicona, poliisobutileno a base de caucho, estireno, estireno-butadieno y copolímeros de estireno-isopreno, polietileno y polipropileno.

Adecuadamente, el revestimiento de liberación es una película de soporte oclusiva o semi-oclusiva que es compatible con el adhesivo farmacéuticamente aceptable presente en la capa de formulación farmacéutica.

Adecuadamente, el revestimiento de liberación puede seleccionarse de Scotchpak 9741®, Scotchpak 1022®, Scotchpak 9742®, Scotchpak 9744®, Scotchpak 9748® y Scotchpak 9755®, todos los cuales pueden obtenerse de 3M y comprenden fluoropolímeros recubiertos con polipropileno o película de poliéster. También se pueden usar otros revestimientos de liberación adecuados fabricados por otros fabricantes. El revestimiento de liberación puede ser de cualquier espesor conocido en la técnica. Adecuadamente, el revestimiento de liberación tiene un espesor de aproximadamente 0.01 mm a aproximadamente 2 mm.

En una realización, el revestimiento de liberación es Scotchpak 9741®. En otra realización, el revestimiento de liberación es Scotchpak 1022®.

El contenedor o sistema de cierre puede estar hecho de una gama de materiales adecuados para proteger el parche transdérmico empaquetado de la humedad y la luz.

La primera capa

En una realización, la primera capa tiene un grosor de 0.1-100 mils, más adecuadamente, 1-50 mils, incluso más adecuadamente 2-20 mils, y lo más adecuadamente 5-20 mils.

Analgésico Opiode

La primera capa de los parches transdérmicos de la presente invención comprende un analgésico opioide. Se puede usar cualquier analgésico opioide adecuado.

5 El analgésico opioide puede seleccionarse del grupo que comprende alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levometadilo, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, buprenorfina, butorfanol, dezocina, meptazinol, nalbufina, nalorfina, pentazocina, tapentadol y sales de los anteriores. En otra realización, la composición comprende profármacos farmacéuticamente aceptables del analgésico opioide.

15 En una realización, el analgésico opioide se selecciona de morfina, codeína, tebaína, diacetilmorfina (diacetato de morfina; heroína), nicomorfina (dinicotinato de morfina), dipropanoilmorfina (dipropionato de morfina), desomorfina, acetilpropionilmorfina, dibenzoilmorfina, diacetildihidromorfina, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, oximorfona, etilmorfina y buprenorfina, fentanilo, petidina, levorfanol, metadona, tramadol, tapentadol y dextropropoxifeno.

En una realización adicional, el analgésico opioide se selecciona de buprenorfina, fentanilo, hidromorfona, oxicodona, tapentadol u oximorfona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Se puede usar cualquier formulación transdérmica que contenga opioide adecuada para formar la primera capa en las composiciones de la presente invención. Ejemplos de primeras capas adecuadas para su inclusión en los parches transdérmicos de la presente invención incluyen las formulaciones transdérmicas que contienen fentanilo descritas en EP 1381352 B1, US 6139866, US 5985317, US 5762952 y US 5474783, y formulaciones transdérmicas que contienen tapentadol descritas en WO 2014012653.

En una realización particular, el analgésico opioide es oximorfona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 La cantidad de analgésico opioide presente en la primera capa de los parches de la presente invención dependerá de qué tan soluble sea en el adhesivo y los excipientes farmacéuticamente aceptables presentes en esta capa y qué cantidad de opioide se requiere para lograr el efecto terapéutico deseado. Típicamente, el analgésico opioide estará presente en una cantidad de 1-10 % p/p en la primera capa.

En una realización, la cantidad de analgésico opioide presente es de 3-10 % p/p en la primera capa.

30 Adecuadamente, la cantidad de analgésico opioide presente es 4-7 % p/p, y aún más adecuadamente 4-6 % p/p, en la primera capa.

35 Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un inorgánico o ácido orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, fórmico, cítrico o maleico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención que es suficientemente ácido es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

40 Aunque el analgésico opioide puede estar presente en forma de sal, una persona experta en la técnica apreciará que el analgésico opioide necesita estar en una forma que tenga un equilibrio lipofílico/hidrófilo adecuado para permitir una buena permeación a través de la piel. En algunas realizaciones de la invención, el analgésico opioide está presente en una forma no salina, es decir, como una base libre o ácido.

Adhesivo farmacéuticamente aceptable

45 El adhesivo farmacéuticamente aceptable presente en la primera capa se selecciona tanto en términos de su capacidad para solubilizar el analgésico opioide como en sus propiedades de pegajosidad y desprendimiento del adhesivo.

En una realización, el adhesivo tiene una solubilidad analgésica opioide en exceso de 2.5 % p/p a temperatura ambiente.

50 Normalmente, la cantidad total de adhesivo constituirá entre 58 y 99 % p/p de la primera capa.

Se puede usar cualquier material adhesivo adecuado o combinación de materiales adhesivos. Dichos materiales son adecuadamente adhesivos sensibles a la presión.

Ejemplos de adhesivos sensibles a la presión adecuados incluyen polímeros y copolímeros de poliácridatos, polisiloxanos, poliisobutileno, poliisopreno, polibutadieno, etileno-acetato de vinilo y polímeros de bloque estirénico,

tales como copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, copolímero de estireno-butadieno-estireno, copolímeros de estireno-etilenobuteno-estireno, copolímeros de estireno-etileno/propileno-estireno y sus análogos en bloques. Ejemplos de poliacrilatos incluyen, pero no se limitan a, ácidos acrílicos, acrilatos de alquilo y metacrilatos; por ejemplo, ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metoxietilo, acrilato de etilo, acrilato de butilo, metacrilato de butilo, acrilato de hexilo, metacrilato de hexilo, acrilato de 2-etilbutilo, metaacrilato de 2-etilbutilo, acrilato de isooctilo, metacrilato de isooctilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, acrilato de decilo, metacrilato de decilo, acrilato de dodecilo, metacrilato de dodecilo, acrilato de tridecilo, metacrilato de tridecilo, acrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo, acrilamida, dimetilacrilamida, acrilonitrilo, acrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de dimetilaminoetilo, acrilato de tert-butilaminoetilo, metacrilato de tert-butilaminoetilo, metoxietilo acrilato, metacrilato de metoxietilo, acetato de vinilo/acrilato de etileno y similares. Ejemplos adicionales de adhesivos acrílicos apropiados adecuados en la práctica de la invención se describen en Satas, "Acrylic Adhesives", Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989).

Otros adhesivos sensibles a la presión (PSA) útiles pueden incluir mezclas de diferentes polímeros o mezclas de polímeros como el poliisobutileno de caucho sintético (PIB). Los adhesivos PIB normalmente incluyen un agente adhesivo como el aceite de polibuteno y resinas como el ESCOREZ.RTM. resinas disponibles de Exxon Chemical. Otros adhesivos sensibles a la presión a base de caucho útiles incluyen polímeros de hidrocarburos tales como poliisopreno natural y sintético, polibutileno y poliisobutileno, polímeros de estireno/butadieno, copolímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno, polímeros de hidrocarburos como caucho de butilo, polímeros que contienen halógeno como poliacrílico-nitrilo, politetrafluoroetileno, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno y policlorodieno, y otros copolímeros de los mismos. Los polímeros de poliisobutileno están disponibles comercialmente bajo el nombre comercial VISTANEX.RTM. de Exxon Chemical.

Los adhesivos sensibles a la presión a base de silicona también son adecuados para su uso en realizaciones adicionales descritas en el presente documento. Los adhesivos sensibles a la presión a base de silicona adecuados pueden incluir los descritos en Sobieski, et al., "Silicone Pressure Sensitive Adhesives", Manual de tecnología de adhesivos sensibles a la presión, 2ª ed., Págs. 508-517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989). Otros adhesivos sensibles a la presión a base de silicona útiles se describen en las siguientes Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,591,622; 4,584,355; 4,585,836; y 4,655,767. Los adhesivos sensibles a la presión a base de silicona adecuados están disponibles comercialmente e incluyen los adhesivos de silicona vendidos bajo las marcas comerciales BIO-PSA 7-4503, BIO-PSA 7-4603, BIO-PSA 7-4301, 7-4202, 7-4102, 7-4106 y BIO-PSA 7-4303 de Dow Corning Corporation, Medical Products, Midland, Mich. Las siliconas disponibles comercialmente se venden bajo la marca comercial de BIO-PSA, como Bio-PSA 7-4102, 7-4202, 7-4302, 7-4101, 7-4201, 7-4301, 7-4303, 7-4503, 7-4603 por Dow Corning Cooperation. En una realización, se prefieren los adhesivos de silicona Bio-PSA compatibles con amina. En una realización adicional, el adhesivo de silicona Bio-PSA compatible con amina preferido 7-4202 se empleó en combinación con adhesivo acrílico tal como Duro-tak 87-9301 fabricado por National Starch and Chemical Company.

En una realización, un adhesivo sensible a la presión se usa opcionalmente para ayudar a fijar un parche que contiene un opioide para ser administrado transdérmicamente al sujeto. En una realización adicional, el adhesivo sensible a la presión está presente en una cantidad total en peso entre aproximadamente 58 % y aproximadamente 99 %; entre aproximadamente 60 % y aproximadamente 95 % y entre aproximadamente 70 % y aproximadamente 90 % de la primera capa. En una realización adicional, la capa adhesiva sensible a la presión es una mezcla de dos o más adhesivos sensibles a la presión.

En una realización, el adhesivo se selecciona de materiales de acrilato/poliacrilato, cauchos y siliconas.

En una realización adicional, el adhesivo se selecciona de materiales de acrilato/poliacrilato y siliconas.

En otra realización más, el adhesivo es una mezcla de un material de acrilato/poliacrilato y un material de silicona.

Adecuadamente, el adhesivo de silicona comprende una composición de un adhesivo de silicona en un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo y/o hexano. Como se indicó anteriormente, los ejemplos de tales adhesivos incluyen aquellos que están disponibles comercialmente de Dow Corning® bajo la gama de productos BIO-PSA®. Estos adhesivos son compatibles con los medicamentos que contienen amina y se forman por una reacción de condensación de polidimetilsiloxano bloqueado en el extremo de silanol (PDMS) con una resina de silicato, y la funcionalidad residual de silanol se cubre con grupos trimetilsiloxi para producir los adhesivos químicamente estables compatibles con la amina.

Ejemplos particulares de adhesivos de silicona adecuados incluyen BIO-PSA® 7-4502, 7-4302 y 7-4202 o mezclas de los mismos.

Adecuadamente, el adhesivo a base de silicona representa 60-98 % p/p de la primera capa. Más adecuadamente, el adhesivo a base de silicona representa 60-90 % p/p de la primera capa. Aún más adecuadamente, el adhesivo a base de silicona representa 60-80 % p/p de la primera capa. Más adecuadamente, el adhesivo a base de silicona representa el 70-80 % p/p de la primera capa.

ES 2 784 756 T3

De manera adecuada, el material de acrilato o poliacrilato es un copolímero de acrilato y/o un acrilato-acetato de vinilo, tal como Duro-Tak 87-2677[®], Duro-Tak 87-900A[®], Duro-Tak 87-2074[®], Duro-Tak 87-2054[®], Duro-Tak 87-2052[®], Duro-Tak 87-2196[®], Duro-Tak 9301[®], Duro-Tak 2054[®], Duro-Tak 606A[®] y/o Duro-Tak 202A[®] obtenibles de Henkel

- 5 En una realización particular, el material de acrilato o poliacrilato se selecciona de Duro-Tak 9301[®], Duro-Tak 2054[®], Duro-Tak 606A[®] y/o Duro-Tak 202A[®].

En una realización adicional, el material de acrilato o poliacrilato es Duro-Tak 9301[®].

La cantidad de material de acrilato o poliacrilato presente puede estar dentro del intervalo de 0 a 98 % p/p de la primera capa.

- 10 Adecuadamente, el material de acrilato o poliacrilato está presente además del adhesivo de silicona en las cantidades especificadas anteriormente. En tales realizaciones, la cantidad de material de acrilato o poliacrilato presente está dentro del intervalo de 1-15 % p/p de la primera capa. En realizaciones adicionales, donde el material de acrilato o poliacrilato está presente además del adhesivo de silicona en las cantidades especificadas anteriormente, la cantidad de material de acrilato o poliacrilato presente está dentro del rango de 3-12 % p/p de la primera capa, o 5-12 % p/p de la primera capa.

En una realización, se agrega un disolvente volátil adecuado al adhesivo para reducir la viscosidad y ayudar a la solvatación. Los disolventes adecuados pueden incluir, pero sin limitación, alcohol isopropílico, metanol, etanol y acetato de etilo.

Potenciador de penetración

- 20 Adecuadamente, la primera capa comprende además un potenciador de penetración.

La composición puede comprender uno o más potenciadores de penetración para la administración transdérmica de fármacos. Ejemplos de potenciadores de la penetración incluyen ácidos grasos C8-C22 tales como ácido isoesteárico, ácido octanoico, ácido mirístico y ácido oleico; alcoholes grasos C8-C22 tales como alcohol oleílico y alcohol laurílico; ésteres de alquilo inferior de ácidos grasos C8-C22 tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo (IPM), estearato de butilo y laurato de metilo; diésteres de alquilo (inferiores) de diácidos C6-C22 tales como adipato de diisopropilo; monoglicéridos de ácidos grasos C8-C22 tales como monolaurato de glicerilo; tetrahidrofurfuril alcohol polietilenglicol éter; polietilenglicol, propilenglicol; 2-(2-etoxietoxi)etanol (transcutol); dietilenglicol monometil éter; alquilaril éteres de óxido de polietileno; óxido de polietileno monometil éteres; óxido de polietileno dimetil éteres; dimetilsulfóxido; glicerol; acetato de etilo; éster acetoacético; N-alquilpirrolidona; y terpenos.

- 30 En una realización particular, el potenciador de la penetración es ácido oleico, ácido mirístico o ácido oleico:alcohol oleílico 1:1.

En una realización, la primera capa comprende un potenciador de penetración. En otra realización, la composición comprende dos potenciadores de penetración.

- 35 El potenciador de penetración está presente en una cantidad suficiente para proporcionar las propiedades físicas y el perfil de penetración de la piel deseados para la composición.

Por ejemplo, uno o más potenciadores de penetración farmacéuticamente aceptables pueden estar presentes en una cantidad total en peso de 0.1-15 % p/p de la primera capa. En una realización, uno o más potenciadores de penetración farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad total en peso entre 2 % y 12 % p/p de la primera capa, o entre 5 % y 12 % p/p, o entre 7 % y 11 % p/p.

- 40 Materiales hidrófilos

En ciertas realizaciones, el uso de materiales hidrófilos en la primera capa puede ayudar a la absorción de la piel del analgésico opioide o la solubilidad del fármaco en el adhesivo. Adecuadamente, el material hidrófilo, y las cantidades en las que se agrega, no deben ser tóxicos, no irritantes, no alergénicos y compatibles con el analgésico opioide y los otros excipientes aquí descritos.

- 45 En una realización, el material hidrófilo tendrá un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) mayor que 7. Ejemplos de materiales hidrófilos adecuados para su inclusión en la formulación farmacéutica de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, propilenglicol, dipropilenglicol, glicerol, polietilenglicol, ésteres solubles en agua de cadena corta de ácido cítrico, ácido acético, hexilenglicol y alcoholes, incluidos dioles y polioles.

La cantidad de material hidrófilo presente es 0-20 % p/p.

- 50 De manera adecuada, cuando se usa, el material hidrófilo está presente en la primera capa en una cantidad entre 1.0 % p/p y 20 % p/p.

ES 2 784 756 T3

De manera adecuada, el material hidrófilo, cuando está presente, está en una cantidad entre 0.5 y 10 % p/p, y más adecuadamente entre 1 y 8 % p/p.

Adecuadamente, el material hidrófilo es propilenglicol o dipropilenglicol.

- 5 En una realización, el material hidrófilo se incluye en la primera capa como parte de una mezcla que incluye el analgésico opioide, el adhesivo farmacéuticamente aceptable y un potenciador de la penetración.

Realizaciones particulares de la primera capa

Los siguientes representan realizaciones particulares de la primera capa:

1.1 Analgésico opioide (por ejemplo, oximorfona) 1-10 % p/p

Adhesivo farmacéuticamente aceptable 58-98 % p/p

- 10 Potenciador de penetración (por ejemplo, ácido oleico, ácido mirístico y/o alcohol oleílico) 0.1-15 % p/p

Material hidrófilo (por ejemplo, propilenglicol) 0-20 % p/p

1.2 Analgésico opioide (por ejemplo, oximorfona) 3-10 % p/p

Adhesivo de acrilato/poliacrilato (por ejemplo, BIO-PSA 7-4502, 7-4302 y 7-4202) 60-80 % p/p

Adhesivo de silicona (por ejemplo, Duro-Tak 9301®) 0-15 % p/p

- 15 Potenciador de penetración (por ejemplo, ácido oleico, ácido mirístico y/o alcohol oleílico) 2-12 % p/p

Material hidrófilo (por ejemplo, propilenglicol) 0-10 % p/p

1.3 Analgésico opioide (por ejemplo, oximorfona) 4-6 % p/p

Adhesivo de acrilato/poliacrilato (por ejemplo, BIO-PSA 7-4502, 7-4302 y 7-4202) 70-80 % p/p

Adhesivo de silicona (por ejemplo, Duro-Tak 9301®) 0-12 % p/p

- 20 Potenciador de penetración (por ejemplo, ácido oleico, ácido mirístico y/o alcohol oleílico) 5-12 % p/p

Material hidrófilo (por ejemplo, propilenglicol) 0-8 % p/p

1.4 Analgésico opioide (por ejemplo, oximorfona) 4-6 % p/p

Adhesivo de acrilato/poliacrilato (por ejemplo, BIO-PSA 7-4502, 7-4302 y 7-4202) 70-80 % p/p

Adhesivo de silicona (por ejemplo, Duro-Tak 9301®) 0-12 % p/p

- 25 Potenciador de penetración (por ejemplo, ácido oleico, ácido mirístico y/o alcohol oleílico) 5-12 % p/p

Material hidrófilo (por ejemplo, propilenglicol) 0-8 % p/p

Se proporcionan aquí ejemplos particulares de la primera capa en el Ejemplo 1.

La segunda capa

- 30 El grosor del segundo puede ser de 0.1-100 mils, más adecuadamente de 10-75 mils y aún más adecuadamente de 15-60 mils.

Antagonista de opioides

De manera adecuada, el antagonista de opioides está presente en una cantidad de 1-20 % p/p, u 8-12 % p/p, y aún más adecuadamente, 9-11 % p/p en la segunda capa.

- 35 El antagonista de opioides se selecciona adecuadamente del grupo que consiste en: naltrexona ("NTX"), 6-beta-naltrexol, nalbufina, nalmefeno, naloxona ("NLX"), ciclazocina, levalorofano, ciclorofano, oxilorfano y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos.

Adecuadamente, el antagonista de opioides es naltrexona ("NTX"), naloxona ("NLX") o nalmefeno.

Según la presente invención, una proporción del antagonista de opioides está presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y el resto está presente en una forma no salina (por ejemplo, base libre).

La cantidad de la forma de sal del antagonista de opioides presente puede ser del 5-95 % p/p, más adecuadamente del 15-80 % p/p, aún más adecuadamente del 30-70 % p/p y lo más adecuado del 45-55 % p/p del antagonista de opioides total presente en la segunda capa (y el resto es la forma no salina (por ejemplo, base libre)).

5 El uso de solo la forma no salina del antagonista, por ejemplo, se ha encontrado que la base libre de naltroxona o naloxona da como resultado cierta migración del antagonista hacia la primera capa durante el uso con ciertas capas de barrera. Por el contrario, el uso de solo la forma de sal puede evitar esta migración durante el uso, pero no proporciona la velocidad de liberación deseada de antagonista con el opioide cuando el parche se expone a disolventes como agua, solución salina tamponada con fosfato, etanol y acetona.

10 El uso de las formas tanto salinas como no salinas permite un equilibrio entre la migración a la primera capa durante el uso y el logro de la relación de liberación requerida de antagonista a analgésico opioide cuando el parche está sujeto a abuso. Esto permite utilizar un mayor número de membranas de barrera.

15 La cantidad de antagonista de opioides presente en la segunda capa de los parches de la presente invención dependerá de qué tan soluble sea en el adhesivo farmacéuticamente aceptable y cualquier otro excipiente presente en esta capa, y qué cantidad del antagonista de opioides es requerido en relación con el agonista opioide para lograr el efecto disuasorio de abuso deseado. Típicamente, el antagonista de opioides estará presente en una cantidad de 2-15 % p/p en la segunda capa.

En una realización, el antagonista de opioides está presente en una cantidad de 5-12 % p/p en la segunda capa.

Adhesivo farmacéuticamente aceptable

20 El adhesivo farmacéuticamente aceptable presente en la segunda capa se selecciona tanto en términos de su capacidad para solubilizar el antagonista de opioides como de sus propiedades de adherencia adhesiva.

En una realización, el adhesivo tiene una solubilidad de antagonista de opioides en exceso de 2.5 % p/p a temperatura ambiente.

Típicamente, la cantidad de adhesivo está entre 58 y 98 % p/p de la segunda capa, y más adecuadamente 60-80 % p/p, y aún más adecuadamente 60-70 % p/p.

25 Se puede usar cualquier material adhesivo adecuado o combinación de materiales adhesivos como se definió anteriormente en relación con la primera capa.

Adecuadamente, un material adhesivo de acrilato o poliácrlato y/o un adhesivo de silicona como defensa en relación con la primera capa representa el 50-98 % p/p de la segunda capa, y más adecuadamente el 55-75 % p/p, y aún más adecuadamente 60-70 % p/p de la segunda capa.

30 Los adhesivos adicionales, tales como, por ejemplo, polivinilpirrolidona (por ejemplo, polivinilpirrolidona K30) también pueden estar presentes, por ejemplo, en una cantidad entre 0.5 a 15 % p/p de la segunda capa, o 1 a 6 % p/p, o 2 a 5 % p/p.

35 En una realización, se añade un disolvente volátil adecuado al adhesivo para reducir la viscosidad y ayudar a la solvatación. Los disolventes adecuados pueden incluir, pero sin limitación, alcohol isopropílico, metanol, etanol y acetato de etilo.

Componentes de celulosa

La segunda capa puede comprender además 0-30 % p/p de componentes de celulosa, por ejemplo etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o una mezcla de los mismos. Adecuadamente, 0-25 % p/p de dichos componentes pueden estar presentes.

40 En una realización, la segunda capa comprende 5 a 25 % p/p de componentes de celulosa.

En una realización adicional, la segunda capa comprende 5 a 25 % p/p de una mezcla de etilcelulosa/hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, en una proporción de 0.5-10:1 de etilcelulosa:hidroxipropilcelulosa).

Materiales hidrófilos

45 La segunda capa puede comprender opcionalmente un material hidrófilo como se define anteriormente en este documento en relación con la primera capa.

La cantidad de material hidrófilo presente en la segunda capa es 0-20 % p/p.

De manera adecuada, cuando se usa, el material hidrófilo está presente en la segunda capa en una cantidad entre 1.0 % p/p y 10 % p/p.

ES 2 784 756 T3

De manera adecuada, el material hidrófilo, cuando está presente, está en una cantidad entre 0.5 y 10 % p/p, y más adecuadamente entre 1 y 8 % p/p.

Adecuadamente, el material hidrófilo es propilenglicol o dipropilenglicol.

Realizaciones particulares de la segunda capa

5 Los siguientes representan realizaciones particulares de la segunda capa:

| | |
|---|-------------|
| 2.1 Antagonista de opioides | 1-20 % p/p |
| Adhesivo farmacéuticamente aceptable | 58-98 % p/p |
| Componentes de celulosa (por ejemplo, etilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa) | 0-25 % p/p |
| Material hidrófilo (por ejemplo, propilenglicol o dipropilenglicol) | 0-20 % p/p |
| 2.2 Antagonista de opioides | 8-12 % p/p |
| Adhesivo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo BIO-PSA7-4302 y/o Duro-Tak9301) | 60-80 % p/p |
| Componentes de celulosa (por ejemplo, etilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa) | 0-20 % p/p |
| Material hidrófilo (por ejemplo, propilenglicol o dipropilenglicol) | 0-10 % p/p |
| 2.3 Antagonista de opioides | 8-12 % p/p |
| Adhesivo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, BIO-PSA 7-4302 y/o Duro-Tak9301) | 60-70 % p/p |
| Componentes de celulosa (por ejemplo, etilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa) | 0-20 % p/p |
| Material hidrófilo (por ejemplo, propilenglicol o dipropilenglicol) | 0-10 % p/p |

Se proporcionan ejemplos particulares de la segunda capa en el Ejemplo 2 de este documento.

Excipientes opcionales adicionales en la primera y segunda capa:

10 Además del analgésico opioide, el adhesivo y opcionalmente el potenciador de la penetración, la primera capa puede comprender opcionalmente uno o más excipientes adicionales, por ejemplo, polímeros hidrófilos, agentes humectantes, emolientes, antioxidantes o agentes emulsionantes.

15 Las capas primera y segunda descritas en el presente documento comprenden opcionalmente uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Ejemplos de tensioactivos que pueden usarse como agentes humectantes en las composiciones de la divulgación incluyen compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio; dioctil sulfosuccinato de sodio; polioxietilen alquilfenil éteres, por ejemplo nonoxinol 9, nonoxinol 10 y octoxinol 9; poloxámeros (copolímeros de bloques de polioxietileno y polioxipropileno); glicéridos y aceites de ácido graso de polioxietileno, por ejemplo polioxietileno (8) mono y diglicéridos caprílicos/cápricos (por ejemplo, Labrasol.TM de Gattefosse), aceite de ricino de polioxietileno (35) y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40); polioxietilen alquil éteres, por ejemplo polioxietilen (20) cetostearil éter; ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo estearato de polioxietileno (40); ésteres de polioxietilensorbitán, por ejemplo, polisorbato 20 y polisorbato 80 (por ejemplo, Tween.TM. 80 de ICI); ésteres de ácido graso de propilenglicol, por ejemplo, laurato de propilenglicol (por ejemplo, Lauroglycol® de Gattefosse); lauril sulfato de sodio, ácidos grasos y sus sales, por ejemplo ácido oleico, oleato de sodio y oleato de trietanolamina; ésteres de ácido graso de glicerilo, por ejemplo monoestearato de glicerilo; ésteres de sorbitán, por ejemplo monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán y monoestearato de sorbitán; tiloxapol; y mezclas de los mismos. Tales agentes humectantes, si están presentes, constituyen en total aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 15 %, aproximadamente 0.4 % a aproximadamente 10 %, o aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 5 %, del peso total de la composición. Ilustrativamente, uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad total en peso de 25 30 aproximadamente 0.25-10 % p/p de la primera capa.

Las capas primera y segunda descritas en el presente documento comprenden opcionalmente uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables (que incluyen antiadherentes y/o deslizantes) como excipientes. Los lubricantes adecuados incluyen, individualmente o en combinación, behenato de glicerilo (por ejemplo, CompritolTM 888); ácido esteárico y sus sales, incluidos magnesio (estearato de magnesio), estearatos de calcio y sodio; aceites vegetales hidrogenados (por ejemplo, Sterotex.TM.); sílice coloidal; talco; ceras ácido bórico; benzonato de sodio; acetato sódico; fumarato de sodio; cloruro de sodio; DL-leucina; PEG (por ejemplo, Carbowax.TM. 4000 y Carbowax.TM. 6000); oleato de sodio; lauril sulfato de sodio; y laurilsulfato de magnesio. Tales lubricantes, si están presentes, constituyen en total aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 0.2 % a aproximadamente 8 %, o aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 5 %, del peso total de la composición. Ilustrativamente, uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables pueden estar presentes en una cantidad total en peso de 0.1 %-10.0 %.

En otra realización, la primera y segunda capas descritas en el presente documento comprenden opcionalmente un emoliente. Los emolientes ilustrativos incluyen aceite mineral, mezclas de aceite mineral y alcoholes de lanolina, alcohol cetílico, alcohol cetosteárico, vaselina, vaselina y alcoholes de lanolina, ésteres de cetilo, cera, colesterol, glicerina, monoestearato de glicerilo, miristato de isopropilo (IMP), palmitato de isopropilo, lecitina, caproato de alilo, extracto de *Althea officinalis*, alcohol de araquidilo, argobase EUC, butilenglicol, dicaprilato/dicaprato, acacia, alantoína, carragenano, cetil dimeticona, ciclometicona, dietil succinato, dihidroabietyl behenato, dioctil adipato, etil laurato, etil palmitato, etil estearato, isoamil laurato, octanoato, PEG-75, lanolina, laurato de sorbitán, aceite de nuez, aceite de germen de trigo, almendra súper-refinada, sésamo súper refinado, soja súper refinada, palmitato de octilo, triglicérido caprílico/cáprico y cocoato de glicerilo.

Un emoliente, si está presente, está presente en la primera y segunda capas descritas aquí en una cantidad de 1 %-30 % p/p, o 3 %-25 % p/p, o 5-15 % p/p.

En una realización, la primera y segunda capas descritas en el presente documento comprenden un antioxidante. Los antioxidantes ilustrativos incluyen ácido cítrico, hidroxitolueno butilado (BHT), ácido ascórbico, glutatión, retinol, alfa-tocoferol, beta-caroteno, alfa-caroteno, ubiquinona, hidroxianisol butilado, ácido etilendiaminotetraacético, selenio, zinc, lignano, ácido úrico, lipo y N-acetilcisteína. Un antioxidante, si está presente, está presente en la primera y segunda capas descritas en el presente documento en una cantidad de menos de aproximadamente 1 % en peso.

En una realización, la primera y segunda capas descritas en el presente documento comprenden un conservante antimicrobiano. Los conservantes antimicrobianos ilustrativos incluyen ácidos, que incluyen pero no se limitan a ácido benzoico, ácido fenólico, ácidos sórbicos, alcoholes, cloruro de bencetonio, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidurea, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, feniletil alcohol, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, propilparabeno, propionato de sodio o timerosal. El conservante antimicrobiano, si está presente, está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 % a 5 % p/p, o 0.2 % a 3 % p/p, o 0.3 % a 2 % p/p.

Las capas primera y segunda descritas en el presente documento comprenden opcionalmente uno o más agentes emulsionantes. El término "agente emulsionante" se refiere a un agente capaz de reducir la tensión superficial entre una fase polar y no polar e incluye compuestos definidos en otra parte como agentes "autoemulsionantes". Los agentes emulsionantes adecuados pueden provenir de cualquier clase de agentes emulsionantes farmacéuticamente aceptables que incluyen carbohidratos, proteínas, alcoholes de alto peso molecular, agentes humectantes, ceras y sólidos finamente divididos. El agente emulsionante opcional puede estar presente en la primera y segunda capa en una cantidad total de 1-25 % p/p, o 1-20 % p/p, o 1-15 % p/p, o 1-10 % p/w de la primera y segunda capa.

En otra realización, el propilenglicol o dipropilenglicol está presente en una composición en una cantidad de 1-20 % en peso de la primera y segunda capas.

La primera y segunda capas descritas en el presente documento pueden comprender opcionalmente uno o más alcoholes. En una realización adicional, el alcohol es un alcohol inferior. Como se usa en el presente documento, el término "alcohol inferior", solo o en combinación, significa una unidad estructural alcohol de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. En una realización, el alcohol inferior contiene de uno a cuatro átomos de carbono, y en otra realización, el alcohol inferior contiene dos o tres átomos de carbono. Ejemplos de tales restos de alcohol incluyen etanol, etanol USP (es decir, 95 % v/v), n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol y tert-butanol. Como se usa en el presente documento, el término "etanol" se refiere a C₂H₅OH. Se puede usar como alcohol deshidratado USP, alcohol USP o en cualquier forma común, incluso en combinación con varias cantidades de agua. Si está presente, el alcohol está presente en una cantidad suficiente para formar una composición que sea adecuada para el contacto con un mamífero.

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

Capa de barrera

La capa de barrera es un material microporoso de polietileno de ultraalta densidad (UHDPE) y está dispuesto entre la primera y la segunda capa y funciona para evitar sustancialmente que el antagonista de opioides se difunda de la segunda capa a la primera capa durante el uso normal del parche. La capa de barrera también permite la liberación del antagonista de la segunda capa a una velocidad suficiente para inhibir el potencial de abuso del analgésico opioide cuando se manipula el parche (por ejemplo, masticando el parche o sumergiéndolo en un disolvente como agua, etanol o acetona).

5

Como se indicó anteriormente, el uso de una forma salina y no salina del antagonista de opioides permite que se use un mayor número de membranas de barrera.

La capa barrera es un material de polietileno de ultraalta densidad microporoso (UHDPE) hecho de polietileno. En particular, los materiales y películas de polietileno de ultraalta densidad microporosos (UHDPE) de Solupor (Solupor® fabricado por DSM Desotech, Dinamarca) son particularmente efectivos para inhibir la penetración del antagonista opioide desde la segunda capa hasta la primera capa durante el uso (independientemente de si o no, está en una forma no salina o salina, pero permite que el antagonista se libere en una relación de inhibición del abuso con el analgésico opioide cuando se altera el parche).

10

15 Parche transdérmico

En un aspecto (no según la invención), se proporciona un parche transdérmico que comprende un multilaminado, dicho multilaminado que comprende:

(i) una primera capa que comprende un compuesto analgésico opioide como se define en el presente documento anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un adhesivo sensible a la presión farmacéuticamente aceptable;

20

(ii) una segunda capa que comprende un antagonista de opioides, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un adhesivo farmacéuticamente aceptable como se define en el presente documento anteriormente; y

(iii) una capa de barrera dispuesta entre la primera y la segunda capa, y en donde la capa de barrera evita sustancialmente que el antagonista de opioides se difunda de la segunda capa a la primera capa durante el uso;

25

en donde dicha capa de barrera comprende un material seleccionado del grupo que consiste en polietileno, etileno acetato de vinilo, polipropileno, poliuretano, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilideno, poliéster, tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno, rayón (fibras textiles sintéticas producidas por forzar la celulosa a través de hileras finas y solidificando los filamentos resultantes), pulpa de madera y poliéster hilado.

Los parches se pueden usar con el antagonista en la segunda capa, ya sea completamente en forma no salina (por ejemplo, base libre) o sal o en una mezcla de la base libre y las formas salinas.

30

Adecuadamente, en los parches, el antagonista en la segunda capa ya sea completamente en forma no salina (por ejemplo, base libre) o en una mezcla de las formas de base libre y sal como se definió anteriormente para el primer aspecto de la invención.

La capa barrera es un material microporoso de polietileno de ultraalta densidad (UHDPE) e incluye membranas hechas de polietileno. En particular, los materiales y películas de polietileno de ultraalta densidad microporosa (UHDPE) de Solupor (Solupor® fabricado por DSM Desotech, Dinamarca) son particularmente efectivos para inhibir la penetración del antagonista opioide desde la segunda capa hasta la primera capa durante el uso (independientemente de si o no, está en una forma no salina o salina, pero permite que el antagonista se libere en una relación de inhibición del abuso con el analgésico opioide cuando se altera el parche).

35

40 Parches combinados

En una realización, la primera capa de las partículas definidas en el presente documento que contiene el opioide también se puede combinar con un segundo agente farmacológicamente activo no opioide opcional para el tratamiento del dolor y/o abuso de polidrogas, que incluye, por ejemplo, un cannabinoide (agonista, antagonista o agonista inverso), bupropión, hidroxibupropión, nicotina, nornicotina, vareniclina, doxepina, acetaminofeno, aspirina, diclofenaco u otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo.

45

Usos terapéuticos

Los parches de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de una o más afecciones médicas, tales como dependencia de opioides, dependencia del alcohol, adicción a drogas múltiples, dolor, adicción a la cocaína, trastornos alimenticios (por ejemplo, atracones) y resistentes al tratamiento la depresión se describe en el presente documento y comprende administrar transdérmicamente un opioide a partir de una formulación como se define en el presente documento. En una realización, las composiciones descritas en el presente documento que son administrables transdérmicamente incluyen analgésicos opioides tales como oximorfona y antagonistas opioides, tales como naltrexona y/o naloxona.

50

Las composiciones descritas en el presente documento se usan en una "cantidad farmacológicamente eficaz". Esto significa que la velocidad y el grado de absorción del activo por el sujeto es tal que da como resultado un nivel terapéutico del activo en el sujeto durante el período en que dicho compuesto se va a usar. Dicha administración depende de una serie de variables que incluyen el período de tiempo durante el cual se usará la unidad de dosificación individual, la tasa de flujo del ingrediente activo desde la composición hacia el sujeto, por ejemplo, buprenorfina o un profármaco de buprenorfina, desde la formulación, área de superficie del sitio de aplicación, etc.

En otra realización, una unidad de dosificación única comprende una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad terapéutica y/o profilácticamente efectiva de un analgésico opioide tal como oximorfona. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad terapéutica y/o profilácticamente efectiva" como se usa en el presente documento se refiere a una cantidad de opioide que es suficiente para provocar la respuesta terapéutica y/o profiláctica requerida o deseada, según lo requiera el contexto de tratamiento particular. La unidad de dosificación única como se usa en este documento incluye parches individuales. En una realización, una unidad de dosificación única de cualquier formulación comprende una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad terapéuticamente y/o profilácticamente efectiva de buprenorfina o un profármaco de buprenorfina.

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

En una realización, las composiciones descritas en el presente documento son adecuadas para administración transdérmica. En otra realización, las composiciones administrables transdérmicamente están adaptadas para la administración al abdomen, espalda, pecho, piernas, brazos, cuero cabelludo u otra superficie de piel adecuada.

Los términos "tratar", "tratado", "tratando" y "tratamiento" deben entenderse ampliamente como una referencia a cualquier respuesta o anticipación de una afección médica en un mamífero, particularmente un humano, e incluye pero no se limita a: (i) inhibir la afección médica, es decir, detener, ralentizar o retrasar el inicio, desarrollo o progresión de la afección médica; o (ii) aliviar la afección médica, es decir, causar la regresión de la afección médica.

En una realización, una cantidad terapéuticamente efectiva de un opioide, tal como buprenorfina, se administra por vía transdérmica en una formulación como se define en el presente documento para tratar una afección médica seleccionada del grupo que consiste en: dependencia de opioides, dependencia del alcohol, adicción a fármacos, dolor, adicción a la cocaína, trastornos alimentarios (por ejemplo, atracones) y depresión resistente al tratamiento.

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

Los trastornos alimentarios pueden incluir anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por atracón (BED), comer en exceso compulsivamente, trastorno de purga, rumiación, diabulimia, mantenimiento de alimentos, trastornos alimentarios no especificados de otra manera (EDNOS), pica, síndrome de alimentación nocturna y ortorexia nerviosa.

En una realización, la composición farmacéutica que comprende un opioide, tal como oximorfona, se administra una vez al día a un sujeto que lo necesita. En una realización adicional, la composición farmacéutica que comprende un opioide, tal como oximorfona, se administra dos veces al día a un sujeto que lo necesita.

En otra realización ilustrativa, un parche transdérmico puede ser uno que sea capaz de controlar la liberación de los agonistas o agonistas-antagonistas opioides o profármacos de los anteriores de modo que la administración transdérmica del compuesto activo sea sustancialmente uniforme y sostenida durante un período de aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 48 horas o aproximadamente 7 días. Tal parche transdérmico que puede usarse en la práctica de los métodos descritos en el presente documento puede tomar la forma de un cuerpo oclusivo que tiene una capa de respaldo. En la práctica, el cuerpo oclusivo que incluye los agonistas o agonistas-antagonistas opioides o profármacos de los anteriores se coloca en la piel del sujeto en condiciones adecuadas para administrar transdérmicamente el compuesto activo al sujeto.

Preparación de formulaciones farmacéuticas.

Los parches transdérmicos de la presente invención pueden prepararse usando técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Parches transdérmicos que comprenden solo la primera capa

5 La primera capa definida en este documento se prepara adecuadamente mezclando todos los componentes juntos. Los componentes individuales se pueden mezclar simplemente agregando todos los componentes al mismo tiempo en un recipiente de mezcla y luego mezclándolos todos juntos (una mezcla de "un único recipiente"). Alternativamente, los componentes se pueden agregar secuencialmente en dos o más pasos o etapas.

10 Otras personas experimentales en la técnica pueden determinar fácilmente otras condiciones experimentales requeridas para preparar las formulaciones de la presente invención, tales como tiempos de mezcla, equipo de mezcla, control de temperatura, etc.

Otros detalles experimentales también serán evidentes a partir de los Ejemplos adjuntos.

15 Una vez que los componentes se han mezclado, las capas se pueden preparar moldeando en húmedo un espesor deseado sobre una superficie adecuada, por ejemplo, un revestimiento de liberación. La capa se puede secar y almacenar lista para ensamblar.

Típicamente, la primera capa se moldea a un grosor húmedo de entre aproximadamente 240 μm y aproximadamente 550 μm , para proporcionar un grosor seco de entre aproximadamente 45 μm y aproximadamente 95 μm , adecuadamente entre aproximadamente 80 μm y aproximadamente 85 μm . Después del moldeo, las capas se secan.

20 Adecuadamente, la primera capa se moldea en húmedo sobre un revestimiento de liberación como se define en el presente documento (por ejemplo, 3M Scotchpak 1022).

Parches transdérmicos que comprenden la primera, segunda y capa de barrera.

25 Las capas primera y segunda definidas aquí se preparan adecuadamente mezclando todos los componentes entre sí. Los componentes individuales se pueden mezclar simplemente agregando todos los componentes al mismo tiempo en un recipiente de mezcla y luego mezclándolos todos juntos (una mezcla en "un único recipiente"). Alternativamente, los componentes se pueden agregar secuencialmente en dos o más pasos o etapas.

Otras condiciones experimentales requeridas para preparar las formulaciones de la presente invención, tales como tiempos de mezcla, equipo de mezcla, control de temperatura, etc., pueden ser determinadas fácilmente por una persona con experiencia ordinaria en la técnica.

30 Otros detalles experimentales también serán evidentes a partir de los Ejemplos adjuntos.

Una vez que los componentes se han mezclado, las capas se pueden preparar moldeando en húmedo un espesor deseado sobre una superficie adecuada, por ejemplo, un revestimiento de liberación. La capa se puede secar y almacenar lista para ensamblar.

35 Típicamente, las capas primera y segunda se moldean con un espesor húmedo de entre aproximadamente 240 μm y aproximadamente 550 μm , para proporcionar un espesor seco de entre aproximadamente 45 μm y aproximadamente 95 μm , adecuadamente entre aproximadamente 80 μm y aproximadamente 85 μm . Después del moldeo, las capas se secan.

40 Las capas se ensamblan para formar las estructuras multilaminadas definidas aquí. Adecuadamente, la primera capa se moldea en húmedo sobre un revestimiento de liberación como se define en el presente documento (por ejemplo, 3M Scotchpak 1022). Por lo tanto, una superficie de la primera capa está en contacto con el revestimiento de liberación y la membrana de barrera se aplica a la superficie opuesta, seguida de la segunda capa y una membrana de respaldo para completar el montaje del parche.

Ejemplos

45 Ahora se describirán ejemplos de la invención, solo con fines de referencia e ilustración, con referencia a las figuras adjuntas, en las que:

La Figura 1 muestra el perfil representativo de permeación de la piel humana de la formulación de oximorfona, OM-2014-01-011 (n=3);

La Fig. 2 muestra el perfil representativo acumulativo de permeación de la piel humana de la formulación de oximorfona, OM-2014-01-011 (n=3);

- La Figura 3 muestra los valores de flujo de intervalo de tiempo representativos de la formulación de oximorfona, OM-2014-01-011 (n=3);
- La Figura 4 muestra el perfil representativo de permeación de la piel humana de formulaciones de oximorfona, OM-2014-01-012 (n=4) y OM-2014-01-013 (n=4);
- 5 La Fig. 5 muestra el perfil representativo acumulativo de permeación de la piel humana de formulaciones de oximorfona, OM-2014-01-012 (n=4) y OM-2014-01-13 (n=4);
- La Figura 6 muestra los valores de flujo de intervalo de tiempo representativos de la formulación de oximorfona, OM-2014-01-012 (n=4) y OM-2014-01-013 (n=4);
- 10 La Figura 7 muestra el perfil representativo de permeación de la piel humana de las formulaciones de oximorfona, OM-2014-01-014 (n=4), OM-2014-01-015 (n=4) y OM-2014-01-019 (n=4);
- La Figura 8 muestra el perfil de permeación de piel humana acumulativo representativo de las formulaciones de oximorfona, OM-2014-01-014 (n=4), OM-2014-01-015 (n=4) y OM-2014-01-019 (n=4);
- La Figura 9 muestra los valores de flujo de intervalo de tiempo representativos de la formulación de oximorfona, OM-2014-01-014 (n=4), OM-2014-01-015 (n=4) y OM-2014-01-019 (n=4);
- 15 La Figura 10 muestra el perfil representativo de permeación de la piel humana de la formulación de oximorfona, OM-2014-01-014 (n=4), diferentes donantes de piel (estudio repetido);
- La Figura 11 muestra el perfil de permeación de piel humana acumulativo representativo de la formulación de oximorfona, OM-2014-01-014 (n=4), diferentes donantes de piel (estudio repetido);
- 20 La Figura 12 muestra los valores representativos de flujo de intervalo de tiempo de la formulación de oximorfona, OM-2014-01-014 (n=4), diferentes donantes de piel (estudio repetido);
- La Figura 13 muestra el perfil representativo de permeación de la piel humana de las formulaciones de oximorfona, OM-2014-01-020 (n=3), OM-2014-01-021 (n=3), OM-2014-01-022 (n = 3) y OM-2014-01-023 (n=3);
- La Figura 14 muestra el perfil de permeación de piel humana acumulativo representativo de las formulaciones de oximorfona, OM-2014-01-020 (n=3), OM-2014-01-021 (n=3), OM-2014-01-022 (n=3) y OM-2014-01-023 (n=3);
- 25 La Figura 15 muestra las estimaciones representativas de flujo puntual de las formulaciones de oximorfona, OM-2014-01-020 (n=3), OM-2014-01-021 (n=3), OM-2014-01-022 (n=3) & OM-2014-01-023 (n=3);
- La Figura 16 muestra el perfil representativo de permeación de la piel humana de la formulación de oximorfona, OM-2014-01-043 (n=4).
- 30 La Figura 17 muestra el perfil representativo de permeación de la piel humana de la formulación de oximorfona, OM-2014-01-046 (n=4) (piel de cerdo).
- La Figura 18 muestra el perfil representativo de permeación de la piel humana de la formulación de oximorfona, OM-2014-01-046 (n=4) para el donante de piel uno (mujer blanca, 65 años).
- La Figura 19 muestra el perfil representativo de permeación de la piel humana de las formulaciones de oximorfona, OM-2014-01-046 (n=4) para el donante de piel dos (mujer negra, 46 años).
- 35 La Figura 20 muestra el perfil representativo de permeación de la piel humana de las formulaciones de oximorfona, OM-2014-01-046 (n=4) para el donante de piel tres (mujer blanca, 59 años).
- La Figura 21 muestra el perfil representativo de permeación de la piel humana de las formulaciones de oximorfona, OM-2014-01-047 (n=4).
- 40 La Figura 22 muestra el perfil representativo de permeación de la piel humana de las formulaciones de oximorfona, OM-2014-01-048 (n=4).
- La Figura 23 muestra un ejemplo de protocolo de ensamblaje de parche transdérmico disuasorio de abuso.
- La Figura 24 muestra un ejemplo de parche transdérmico disuasorio de abuso montado (no a escala).
- Materiales y procedimientos
- Productos químicos
- 45 Los diversos productos químicos utilizados en estos ejemplos son los siguientes:

ES 2 784 756 T3

| Químico | Fabricante | Parte # | CAS | Lote # |
|---|-----------------------|--------------|---|-------------|
| Clorhidrato de oximorfona, USP | Mallinckrodt Inc. | 079006 | 357-07-3 | 1304000913 |
| Fosfato de potasio, monobásico | Fisher Scientific | BP362-500 | 7778-77-0 | 132450 |
| Trihidrato dibásico de fosfato de potasio | Acros Organics | AC20593-5000 | 16788-57-1 | A0331382 |
| Propilenglicol, USP | Spectrum Chemicals | PR130-500mL | 57-55-6 | 2BG0259 |
| Etanol, 200 pruebas, USP | Sigma Aldrich | 493546-500mL | 64-17-5 | SHB04820V |
| Alcohol (alcohol (etilico) 190 prueba USP | Spectrum | ET108 | 64-17-5, 7732-18-5 | 2CD0092 |
| Acetato de etilo, NF | Fisher Scientific | E124-20 | 141-78-6 | 134168 |
| Miristilo de ácido mirístico | MP Biomedicals | 0215575591 | 3234-85-3 | 155755 |
| Ácido oleico, NF | Spectrum Chemicals | OL103-1LTGL | 112-80-1 | |
| Ácido mirístico, reactivo | Spectrum Chemicals | MY110-100GM | 544-63-8 | WV3017 |
| BIO-PSA AC7-4302 | Dow Corning | 3275205 | 238094-36-5, 141-78-6, 1330-20-7 | 0006099302 |
| BIO-PSA 7-4202 | Dow Corning | 000015563317 | 238094-36-5, 141-78-6, 1330-20-7 | 0006001327 |
| Duro-Tak®2054 | Henkel | 387-2054 | 200-661-7, 205-500-4, 203-624-3, 203-625-9, 237-741-6, 203-806-2, 205-480-7 | 2Q939447717 |
| Duro-Tak®608A | Henkel | 1214080 | 142-82-5, 9003-27-4 | 20382-12 |
| Duro-Tak®4098 | Henkel | 1219326 | 141-78-6, 108-05-4 | OH31424641 |
| Duro-Tak®9301 | Henkel | 1428620 | 141-78-6 | OH14495473 |
| Duro-Tak®202A | Henkel | 87-202A | 141-78-6, 67-63-0, 67-56-1 | OH90213550 |
| Klucel® EF PH | Hercules Incorporated | NA | 9004-64-2 | 99860 |
| Aqualon® EC-N50 PH | Hercules Incorporated | NA | 9004-57-3 | 42118 |
| Polivinilpirolidona (PVP- | Spectrum | P1454 | 9003-39-8 | XQ0602 |

ES 2 784 756 T3

| Químico | Fabricante | Parte # | CAS | Lote # |
|--|-------------------|-------------|------------|----------|
| K30) | Chemicals | | | |
| Polivinilpirrolidona acetato de vinilo | Sigma Aldrich | 190845-250g | 25086-89-9 | MKBC1985 |
| Cloroformo | JT Baker | 9182-01 | 67-66-3 | J02B18 |
| Hidróxido de sodio | JT Baker | 3722-01 | 1310-73-2 | J20K52 |
| Cloruro de sodio | Fisher Scientific | M-11624 | 7647-14-5 | 102040 |
| Acetonitrilo, grado HPLC | Fisher Scientific | A998-4 | 75-05-8 | 138059 |
| Metanol, grado HPLC | Fisher Scientific | A452-4 | 67-56-1 | 124875 |

Suministros

Los suministros usados a lo largo de estos ejemplos son como sigue:

- 1) Columna XBridge® C18; 5 µm, 4.6 x 250 mm, Waters Corporation, número de parte 186003117, número de serie 0151323062
- 5 2) Viales transparentes de HPLC DP™ objetivo con tapas de septo de silicona blanca/tef previamente cortadas; 100/pk, National Scientific, número de parte C4000-95P
- 3) Viales de centelleo y tapas; Vial de vidrio de borosilicato de bajo fondo de 20 ml, tapa de polipropileno con revestimiento de lámina metálica; Research Products International Corp., número de parte 121000W0
- 4) Filtro de membrana de nylon; Millipore, 0.2 µm GNWP, número de parte GNWP04700
- 10 **Equipo**
- Los equipos utilizados en estos ejemplos son los siguientes:
 - 1) Módulo de separaciones INST-004 2695 Alliance, Waters Corporation
 - 2) INST-005 2487 Detector de absorbancia de doble longitud de onda, Waters Corporation
 - 3) Calentador de columna INST-006, Waters Corporation
 - 15 4) Colector de fracciones INST-021 Retriever IV, Isco
 - 5) Colector de fracciones INST-025 Retriever IV, Isco
 - 6) Colector de fraccione INST-033 Retriever IV, Isco
 - 7) INST-023 Baño de agua caliente, Thermo
 - 8) INST-027 Baño de agua caliente, Thermo
 - 20 9) INST-031 Baño de agua caliente, Thermo
 - 10) INST-026 Baño de agua caliente circulante, Fisher Scientific
 - 11) INST-030 Baño de agua caliente circulante, VWR International
 - 12) INST-028 bomba de 16 canales, Watson Marlow
 - 13) INST-032 bomba de 16 canales, Watson Marlow
 - 25 14) INST-034 bomba de 16 canales, Watson Marlow
 - 15) INST-064 Modelo S dermatoma delgado, Integra Life Sciences

16) Balanza INST-072, Sartorius

17) Bomba INST-078, KNF Laboport

18) micrómetro de resorte de pinza INST-083, Mitutoyo Corporation

19) Sistema INST-088 Diamond™ UV/UF NANOpure®, Barnstead International

5 20) Medidor de pH INST-116 AB15, Fisher Scientific

Preparación de opioides

La base de oximorfona se obtuvo del clorhidrato de oximorfona comercial haciendo reaccionar una solución acuosa del hidrocloreto de oximorfona con una solución acuosa de hidróxido de sodio. El precipitado resultante se filtró, se lavó dos veces con agua y se secó durante la noche a alto vacío.

10 Fluidos receptores

Se preparó un regulador de fosfato isotónico pH 6.3 combinando 1600 ml de una solución monobásica de fosfato de potasio 0.067 M con 400 ml de una solución de fosfato dibásico de fosfato de potasio 0.13 M. Luego se añadieron 4.4 g/l de cloruro de sodio al regulador. La mezcla resultante tenía un pH medido de 6.3. El agua se obtuvo de un sistema de agua ultrapura NANOpure® Diamond™ Life Science (UV/UF). El regulador de fosfato se filtró (filtro de membrana de nylon de 0.2 µm) y se colocó en una botella de vidrio de 2 l.

15 Se preparó una solución receptora de etanol al 10 % en agua mediante la adición de 210 ml de alcohol etílico (prueba 190) a 1790 ml de agua NANOpure®. La solución del receptor se filtró luego (filtro de membrana de nylon de 0.2 µm) y se colocó en una botella de vidrio de 2 l.

Preparación de la piel

20 Se recibió tejido abdominal de grosor completo con grasa adherida, recolectado de la abdominoplastia. Se dermatomizó la piel (dermatoma delgado de modelo S) hasta un espesor de ~250 µm. La piel dermatomizada se almacenó a -20°C hasta que se usó para los estudios de permeación.

Estudios de permeación

25 Se usó un sistema de celdas de difusión de flujo PermeGear (en línea, Hellertown, PA) con soportes para los estudios de permeación de la piel. Se utilizó el siguiente protocolo:

30 Las celdas de difusión se mantuvieron a 32°C con un baño de agua circulante calentado. El disco circular del sistema transdérmico de administración de fármacos se colocó sobre la piel y se presionó hacia abajo para garantizar un contacto seguro con la piel. La piel humana se dispuso en la celda de difusión con epidermis (capa superior de la piel) frente al compartimento del donante. Cada celda se cargó con un corte de disco circular (0.95 cm²) del respectivo sistema de administración transdérmica de fármacos. El área de permeación de la piel fue de 0.95 cm². Las celdas de difusión permanecieron descubiertas para imitar las condiciones clínicas durante la duración del estudio. Los datos se recogieron de un único donante de piel humana con 3-4 células de difusión por formulación.

35 La solución del receptor era inicialmente un regulador de fosfato isotónico de pH 6.3 pero luego se cambió a etanol acuoso al 10 %. El caudal se ajustó a ~1,1 ml/h para ayudar a mantener las condiciones de difusión.

Las muestras se recogieron en viales de centelleo a 8, 16, 24, 32, 40, 48, 56, 64 y 72 horas.

Al final del experimento de 72 horas, se determinaron las concentraciones en la piel y se extrajeron los parches.

Las muestras de difusión se analizaron el día de la recolección o el día siguiente.

Administración de dosis

40 Se cortó un disco circular de 0.95 cm² del respectivo sistema de administración transdérmica de fármacos para adaptarse al área de difusión en línea. El disco circular del sistema de administración de fármacos transdérmicos de 0.95 cm² se colocó sobre la piel y se presionó hacia abajo para garantizar un contacto seguro con la piel. Una vez que las células se equilibraron, el estudio se inició iniciando el colector de fracciones y recogiendo fracciones para los incrementos de tiempo respectivos.

45 Métodos analíticos

La cuantificación de oximorfona se realizó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). En resumen, la HPLC se realizó en un módulo de separaciones Waters 2695 Alliance y un calentador de columna con un detector de absorbancia de longitud de onda dual 2487. El sistema disolvente que consiste en 35 % de A) acetonitrilo y 65 % de

B) regulador de fosfato, pH 8.0 se hizo pasar a través de una columna Waters XBridge® C₁₈ de 5 µm, 4.6 x 250 mm a una velocidad de flujo de 1.0 ml/min. Se inyectaron 50 µl de las muestras de difusión y 20 µl para las muestras de piel en la columna de HPLC. El límite de detección fue de 0.043 µg/ml. Las muestras se analizaron el día de la recolección o el día siguiente.

5 Ejemplo 1 - Capa de opioides

Preparación típica de formulaciones de oximorfona

La siguiente serie de pasos proporciona un protocolo típico para la preparación de las formulaciones de oximorfona que forman parte de la invención (en este ejemplo específico, la preparación de una capa de matriz de oximorfona al 5 % (1 kg)). Los materiales y las cantidades pueden variar dependiendo de la composición específica de las formulaciones.

1. Pesar 50 g de base de oximorfona en un recipiente de mezcla (5 % p/p).
2. Tarar el peso y agregar 100 g de ácido oleico, NF al recipiente (10 % p/p).
3. Pipetear 60 ml de etanol (prueba 200) en el recipiente.
4. Pipetear 260 ml de acetato de etilo en el recipiente.
- 15 5. Comenzar a mezclar y mezclar hasta que la oximorfona esté completamente disuelta.
6. Agregar 242.1 g de Duro-Tak® 9301 (contenido no volátil (NVC=41.3 %) (10 % p/p).
7. Agregar 1219.5 kg Dow® BIO-PSA 7-4302 (contenido no volátil (NVC=61.5 %) (75 % p/p).
8. Mezclar hasta lograr una solución viscosa homogénea.
- 20 9. Extrudir a 20 mils de espesor húmedo sobre el revestimiento de liberación Scotchpak™ 1022 de 3M™ y secar al aire durante 15 minutos a 25°C.
10. Secar en horno a 90°C durante 15 minutos.
11. Laminar con el revestimiento antiadherente Scotchpak™ 1022 de 3M™ y volver a enrollarlo para obtener el conjunto completo del parche.
12. Almacenar desecado hasta que esté listo para su uso.

25 Formulaciones de oximorfona

La composición de formulaciones de ejemplo de oximorfona se resume a continuación. Las formulaciones se prepararon en una escala de 1 gramo. La adición de disolvente, etanol y acetato de etilo se añadieron para mejorar la solubilidad y la mezcla de excipientes sólidos.

| | |
|---|--|
| OM-2014-01-001 | OM-2014-01-002 |
| 3 % Oximorfona 97 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4502 100 µL Etanol | 3 % Oximorfona 97 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302 (amina compatible) 100 µL Etanol |
| OM-2014-01-003 | OM-2014-01-004 |
| 8 % Oximorfona 92 % Duro-Tak® 2054 Acrílico (grupo funcional -COOH) 100 µL Etanol | 3 % Oximorfona 97 % Duro-Tak® 4098 Acrílico (grupo no funcional) 100 µL Etanol |
| OM-2014-01-005 | OM-2014-01-006 |

ES 2 784 756 T3

| | |
|---|---|
| <p>3 % Oximorfona 97 % Duro-Tak® 608A Poliisobutileno [PIB]100 µL Etanol</p> | <p>6 % Oximorfona 94 % Duro-Tak® 202A Acrílico (grupo no funcional -OH) 100 µL Etanol</p> |
| OM-2014-01-007 | OM-2014-01-008 |
| <p>5 % Oximorfona 95 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302/Duro-Tak® 2054Acrílico (80:20) 150 µL Etanol</p> | <p>5 % Oximorfona 89 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302/Duro-Tak® 2054 Acrílico (80:20) 6 % de ácido láctico 150 µL Etanol</p> |
| OM-2014-01-009 | OM-2014-01-010 |
| <p>5 % Oximorfona 5 % Polivinilpirrolidona [PVP-K30] (MW 30,000) 5 % Polivinilpirrolidona acetato de vinilo [PVP-VA] 7.5 % ácido mirístico 70.5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302:BIO-PSA 7-4202 (75:25) 7 % Duro-Tak® 9301 60 µL Etanol 260 µL acetato de etilo</p> | <p>5 % Oximorfona 5 % Polivinilpirrolidona [PVP-K30] (MW 30,000) 5 % Polivinilpirrolidona acetato de vinilo [PVP-VA] 5 % ácido mirístico 7.5 % Miristato de miristilo 65.5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302:BIO-PSA 7-4202 (75:25) 7 % Duro-Tak® 9301 60 µL Etanol 260 µL acetato de etilo</p> |
| OM-2014-01-011 | OM-2014-01-012 |
| <p>5 % Oximorfona 2.5 % Polivinilpirrolidona [PVP-K30] (MW 30,000) 2.5 % Polivinilpirrolidona acetato de vinilo [PVP-VA] 7.5 % ácido oleico 10 % Propilenglicol 65.5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302:BIO-PSA 7-4202 (75:25) 7 % Duro-Tak® 9301 60 µL Etanol 260 µL acetato de etilo</p> | <p>5 % Oximorfona 2.5 % Polivinilpirrolidona [PVP-K30] (MW 30,000) 2.5 % Polivinilpirrolidona acetato de vinilo [PVP-VA] 7.5 % ácido oleico 5 % Propilenglicol 70.5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302:BIO-PSA 7-4202 (75:25) 7 % Duro-Tak® 9301 60 µL Etanol 260 µL acetato de etilo</p> |
| OM-2014-01-013 | OM-2014-01-014 |

ES 2 784 756 T3

| | |
|---|---|
| <p>5 % Oximorfona 2.5 % Polivinilpirrolidona [PVP-K30] (MW 30,000) 2.5 % Polivinilpirrolidona acetato de vinilo [PVP-VA] 7.5 % ácido mirístico 5 % Propilenglicol 70.5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302:BIO-PSA 7-4202 (75:25) 7 % Duro-Tak® 9301 60 µL Etanol 260 µL acetato de etilo</p> | <p>5 % Oximorfona 7.5 % ácido oleico 87.5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302 60 µL Etanol 260 µL acetato de etilo</p> |
| OM-2014-01-015 | OM-2014-01-016 |
| <p>5 % Oximorfona 5 % Polivinilpirrolidona [PVP-K30] (MW 30,000) 7.5 % ácido oleico 82.5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302 60 µL Etanol 260 µL acetato de etilo</p> | <p>5 % Oximorfona 5 % Polivinilpirrolidona [PVP-K30] (MW 30,000) 7.5 % ácido oleico 7.5 % Propilenglicol 75 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302 60 µL Etanol 200 µL acetato de etilo</p> |
| OM-2014-01-017 | OM-2014-01-018 |
| <p>5 % Oximorfona 5 % Polivinilpirrolidona acetato de vinilo [PVP-VA] 7.5 % ácido oleico 7.5 % Propilenglicol 75 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302 60 µL Etanol 200 µL acetato de etilo</p> | <p>5 % Oximorfona 2.5 % Polivinilpirrolidona [PVP-K30] (MW 30,000) 2.5 % Polivinilpirrolidona acetato de vinilo [PVP-VA] 5 % ácido oleico 7.5 % Propilenglicol 77.5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302 60 µL Etanol 200 µL acetato de etilo</p> |
| OM-2014-01-019 | OM-2014-01-020 |

ES 2 784 756 T3

| | |
|---|--|
| <p>5 % Oximorfona 2.5 % Polivinilpirrolidona [PVP-K30] (MW 30,000) 2.5 % Polivinilpirrolidona acetato de vinilo [PVP-VA] 5 % ácido oleico 7.5 % Propilenglicol 67.5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302:BIO-PSA 7-4202 (75:25) 10 % Duro-Tak® 9301 60 µL Etanol 200 µL acetato de etilo</p> | <p>5 % Oximorfona 7.5 % ácido oleico 87.5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302 50 µL Etanol 150 µL acetato de etilo</p> |
| OM-2014-01-021 | OM-2014-01-022 |
| <p>5 % Oximorfona 7.5 % ácido oleico 2.5 % Propilenglicol 75 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302 10 % Duro-Tak® 9301 50 µL Etanol 150 µL acetato de etilo</p> | <p>5 % Oximorfona 7.5 % ácido oleico 77.5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302 10 % Duro-Tak® 9301 60 µL Etanol 200 µL acetato de etilo</p> |
| OM-2014-01-023 | OM-2014-01-024 |
| <p>5 % Oximorfona 7.5 % ácido oleico 2.5 % Propilenglicol 77.5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302 10 % Duro-Tak® 9301 60 µL Etanol 200 µL acetato de etilo</p> | <p>3.5 % Oximorfona 7.5 % ácido oleico 77.5 % Dow Corning BIO-PSA 7-4302 11.5 % Duro-tak 9301 60ul Etanol 200 ul acetato de etilo</p> |
| OM-2014-01-025 | OM-2014-01-028 |
| <p>5 % Oximorfona 8.5 % ácido mirístico 76.5 % Dow Corning BIO-PSA 7-4302 10 % Duro-tak 9301 60ul Etanol 200 ul acetato de etilo</p> | <p>5 % Oximorfona 10 % ácido oleico 75 % Dow Corning BIO-PSA 7-4302 10 % Duro-tak 9301 60 ul Etanol 260 ul acetato de etilo</p> |

| | |
|--|--|
| OM-2014-01-030 | OM-2014-01-043 |
| 5 % Oximorfona 10 % ácido oleico 75 % Dow Corning BIO-PSA 7-4302 10 % Duro-tak 9301 155 ul Etanol 155 ul acetato de etilo | 5 % Oximorfona 7.5 % l alcohol oleílico 5 % PVP K30 82.5 % Duro-Tak 4098 400 ul etanol 100 ul EtOAc |
| OM-2014-01-046 | OM-2014-01-047 |
| 5 % Oximorfona 10 % (1:1 ácido oleico:alcohol oleílico) 5 % PVP-K30 80 % Duro-tak 4098 | 5 % Oximorfona 10 % (1:1 oleato de etilo:alcohol oleílico) 5 % PVP-K30 80 % Duro-tak 4098 |
| OM-2014-01-048 | |
| 5 % Oximorfona 10 % (1:1 oleato de oleilo: alcohol oleílico) 5 % PVP-K30 80 % Duro-tak 4098 | |

Datos de prueba de formulación de oximorfona

La Figura 1 y la Tabla 1 a continuación proporcionan datos de permeación de la formulación de oximorfona OM-2014-01-011 (n=3) con solución receptora de regulador de fosfato isotónica de pH 6.3.

5 Tabla 1. Datos de permeación de la formulación de oximorfona OM-2014-01-011 (n=3) con solución receptora de regulador de fosfato isotónica de pH 6.3*

| Compuesto | 72 h Concentración en piel (µmol/g) | Cantidad acumulada a 72 h (µg) | Flujo (µg/cm ² /h) |
|---|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| OM-2014-01-011 | 2.2 ± 0.2 | 544.3 ± 113.8 | 7.6 ± 2.0 |
| *Se eliminó una celda del conjunto de datos (valor atípico) | | | |

10 La Figura 2 muestra el perfil acumulativo representativo de permeación de la piel humana de la formulación de oximorfona, OM-2014-01-011 (n=3). La Figura 3 muestra valores de flujo de intervalo de tiempo representativos de la formulación de oximorfona, OM-2014-01-011 (n=3).

15 Las formulaciones OM-2014-01-012 y OM-2014-01-013 se centraron en disminuir el contenido de propilenglicol (PG) en un 5 % en ambas formulaciones mientras se mantiene constante la concentración de PVP-K30, PVP-VA y ácido. La reducción de PG al 5 % disminuyó la permeación en comparación con la formulación OM-2014-01-011. Esta reducción en el contenido de PG puede haber influido en la permeabilidad de la oximorfona fuera de la matriz al crear una vía más no porosa debido a un aumento general en el contenido sólido. Los resultados se muestran en la Tabla 2 y las Figuras 4, 5 y 6 para OM-2014-01-012 y OM-2014-01-013.

Tabla 2. Datos de permeación de la formulación de oximorfona OM-2014-01-012 (n=4) y OM-2014-01-013 (n=4) con solución de receptor de etanol acuoso al 10 %

| Compuesto | 72 h Concentración en piel (µmol/g) | Cantidad acumulada en 72 h (µg) | Flujo (µg/cm ² /h) |
|-------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| OM-2014-01-012 | ND | 88.0 ± 18.9 | 1.2 ± 0.3 |
| OM-2014-01-013 | ND | 95.2 ± 39.4 | 1.3 ± 0.7 |
| ND=no determinado | | | |

5 A pesar de ser formulaciones de opioides viables, las formulaciones OM-2014-01-016, OM-2014-01-017 y OM-2014-01-018 no se probaron para su inclusión en un parche transdérmico debido a la formulación de matriz no uniforme cuando se fundieron sobre el revestimiento desprendible y secado. Las formulaciones OM-2014-01-014 y OM-2014-01-015 tenían un aspecto más blanco que otras formulaciones cuando se prepararon moldes mixtos y uniformes; sin embargo, tras la observación después del secado, no se observaron partículas sólidas. La adición de Duro-Tak®
10 9301 a la formulación OM-2014-01-019 proporcionó una mayor solubilidad al mezclar; por lo tanto, se observó una película más transparente al moldear y secar. Los resultados se muestran en la Tabla 3 y las Figuras 7, 8 y 9 para OM-2014-01-014, OM-2014-01-015 y OM-2014-01-019.

Tabla 3. Datos de permeación de la formulación de oximorfona OM-2014-01-014 (n=4), OM-2014-01-015 (n=4) y OM-2014-01-019 (n=4) con 10 % solución acuosa de receptor de etanol

| Compuesto | 72 h Concentración en piel (µmol/g) | Cantidad acumulada en 72 h (µg) | Flujo (µg/cm ² /h) |
|----------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| OM-2014-01-014 | 22.7 ± 8.8 | 263.5 ± 82.8 | 3.7 ± 1.3 |
| OM-2014-01-015 | 7.5 ± 1.1 | 147.4 ± 19.8 | 2.1 ± 0.4 |
| OM-2014-01-019 | 14.2 ± 5.0 | 355.2 ± 47.2 | 4.9 ± 0.8 |

15 Con base en los resultados positivos iniciales, la formulación OM-2014-01-014 se repitió en un donante de piel diferente para confirmar el valor del flujo. Aunque OM-2014-01-019 tuvo un valor de flujo más alto en comparación con OM-2014-01-014, OM-2014-01-019 no se repitió debido a la relativa complejidad de la formulación. Los resultados se muestran en la Tabla 4 y las Figuras 10, 11 y 12 para OM-2014-01-014.

20 Tabla 4. Datos de permeación de la formulación de oximorfona OM-2014-01-014 (n=4), en un donante de piel diferente para la confirmación del flujo con una solución de receptor de etanol acuoso al 10 % (estudio repetido)

| Compuesto | 72 h Concentración en piel (µmol/g) | Cantidad acumulada en 72 h (µg) | Flujo (µg/cm ² /h) |
|----------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| OM-2014-01-014 | 18.2 ± 4.8 | 307.0 ± 42.5 | 4.3 ± 1.0 |

25 Se prepararon las formulaciones OM-2014-01-020, OM-2014-01-021, OM-2014-01-022 y OM-2014-01-023 para investigar pequeñas diferencias en las cantidades de etanol adicional y acetato de etilo, así como la adición de PG y Duro-Tak® 9301 en la formulación. Inicialmente, las formulaciones OM-2014-01-020 y OM-2014-01-021 debían prepararse sin adición de etanol o acetato de etilo; sin embargo, la mezcla fue difícil y se agregó una cantidad mínima. Ambas formulaciones se moldearon con un espesor húmedo de 15 mils en comparación con el espesor húmedo de 20 mils de todas las formulaciones y formulaciones anteriores, OM-2014-01-022 y OM-2014-01-023. La formulación OM-2014-01-022 mostró los mejores resultados, con un flujo promedio de 3.1 ± 1.0 µg/cm²/h. Esta formulación que contiene 10 % de Duro-Tak® 9301 proporcionará un mejor desgaste durante la terapia y, por lo tanto, se seleccionó para un estudio más profundo junto con OM-2014-01-014 para el flujo y con la plataforma de
30

disuasión de abuso. Los resultados se muestran en la Tabla 5 y las Figuras 13, 14 y 15 para OM-2014-01-020, OM-2014-01-021, OM-2014-01-022 y OM-2014-01-23.

Tabla 5. Datos de permeación de la formulación de oximorfona OM-2014-01-020 (n=3), OM-2014-01-021 (n=3), OM-2014-01-022 (n=3) y OM-2014-01-023 (n=3) con solución de receptor de etanol acuoso al 10 %

| Compuesto | 72 h Concentración en piel ($\mu\text{mol/g}$)h | Cantidad acumulada en 72 h (μg) | Flujo ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) |
|----------------|---|--|--|
| OM-2014-01-020 | 12.4 \pm 1.9 | 83.0 \pm 12.6 | 1.2 \pm 0.3 |
| OM-2014-01-021 | 9.7 \pm 4.9 | 83.0 \pm 9.7 | 1.2 \pm 0.2 |
| OM-2014-01-022 | 10.1 \pm 13.2 | 225.6 \pm 71.5 | 3.1 \pm 1.0 |
| OM-2014-01-023 | 2.6 \pm 1.3 | 135.0 \pm 40.9 | 1.9 \pm 0.6 |

5

Se empleó una variedad de sistemas adhesivos, potenciadores y codisolventes para observar las diferencias de permeación dentro de estos sistemas. En general, la solubilidad en adhesivos acrílicos (es decir, Duro-Tak[®]) fue mayor y, por lo tanto, la fuerza de expulsión del parche sería relativamente menor. La solubilidad en los adhesivos de silicona fue menor y, por lo tanto, proporcionó una constante de conducción mucho más alta fuera de la formulación y dentro de la piel; sin embargo, debido a la solubilidad relativamente más baja, se utilizó un potenciador de la solubilidad que también ayudó a solubilizar la piel. Se seleccionaron tres ácidos (ácido láctico (PM: 90.08, ácido mirístico (PM: 228.38) y ácido oleico (PM: 282.47)) para determinar la permeabilidad y la mejora de la solubilidad. El ácido oleico, el ácido más hidrófobo seleccionado, se disolvió casi inmediatamente al 5 % p/p de OXY durante la preparación de la formulación y proporcionó. El ácido oleico está aprobado actualmente en 6 formulaciones tópicas y transdérmicas de acuerdo con la lista de ingredientes inactivos de la FDA. Debido a su menor número de aditivos que pueden tener un efecto negativo de las propiedades cohesivas, una capa que contiene opiáceos como OM-2014-01-014 u OM-2014-01-022 proporciona características de desgaste, así como tasas de administración preferidas.

10

15

Para la oximorfona, el valor de flujo terapéutico requerido es 3.97 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ para un sistema de administración transdérmica de fármaco de 42 cm^2 (véase la Tabla 6 a continuación). Actualmente con la formulación OM-2014-01-014, el valor de flujo es 4.0 \pm 1.2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (n=8). La permeación acumulativa de oximorfona es 285.3 \pm 65.2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (n=8). Con base en estos resultados, un sistema de administración transdérmica de drogas de 42 cm^2 administraría a niveles terapéuticos durante 3 días. La carga de fármaco estimada por parche sería de 38.2 mg para un parche de 42 cm^2 .

20

El tiempo de retraso aparente para todas las formulaciones varió de 16-24 h con base en cálculos de estimación de flujo puntual. Es decir, el tiempo de demora se estimó desde el punto en que el flujo con el tiempo se volvió estadísticamente constante.

25

Se eligieron incrementos de tiempo de 8 h durante 72 h de duración para la selección inicial. Los incrementos de tiempo como se describe en la propuesta se utilizarán para completar los estudios de permeación in vitro con las formulaciones optimizadas.

30

Tabla 6. Comparación de parámetros para opioides

| Parámetros | Oxicodona | Oximorfona | Hidrocodona | Hidromorfona |
|---|-----------|------------|-------------|--------------|
| Dosis oral (mg/día) | 80.0 | 40.0 | 80.0 | 45.5 |
| Biodisponibilidad | 87 % | 10 % | 80 % | 24 % |
| Dosis después del efecto de primer paso (mg/día) | 69.6 | 4.0 | 64.0 | 10.9 |
| Tamaño del parche | 140 | 42 | 140 | 40 |
| Flujo requerido* ($\mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{h}$) | 20.7 | 3.97 | 19.0 | 11.4 |

| Parámetros | Oxicodona | Oximorfona | Hidrocodona | Hidromorfona |
|--|-----------|------------|-------------|--------------|
| * El flujo requerido se obtuvo de la siguiente ecuación basada en la dosis diaria, la biodisponibilidad y el tamaño teórico del parche | | | | |

$$\text{Flujo requerido} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2 \cdot \text{h}} \right) = \frac{\text{Dosis} \left(\frac{\text{mg}}{\text{día}} \right) \times \text{Biodisponibilidad} (\%)}{\text{Tamaño teórico del parche} (\text{cm}^2) \times \text{Tiempo} \left(\frac{24 \text{ h}}{1 \text{ día}} \right)} \times 1000 \frac{\mu\text{g}}{\text{mg}}$$

$$\text{Flujo requerido de oximorfona} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2 \cdot \text{h}} \right) = \frac{40 \left(\frac{\text{mg}}{\text{día}} \right) \times 10 (\%)}{42(\text{cm}^2) \times \left(\frac{24 \text{ h}}{1 \text{ día}} \right)} \times 1000 \frac{\mu\text{g}}{\text{mg}}$$

$$\text{Flujo requerido de oximorfona} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2 \cdot \text{h}} \right) = 3.97 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2 \cdot \text{h}}$$

Formulaciones potenciadoras de doble penetración

5 Se investigaron formulaciones que comprenden potenciadores de doble penetración. Los potenciadores ejemplificados incluyeron combinaciones de alcohol oleílico y (i) ácido oleico; (ii) oleato de etilo y (iii) oleato de oleilo. Las formulaciones que comprenden potenciadores duales incluyen OM-01-043; OM-01-046; OM-01-047 y OM-01-048.

10 Todas las formulaciones anteriores fueron moldeadas y se determinaron los valores de flujo en piel de cerdo y en piel humana. Los resultados se resumen en la Tabla 7 y las Figuras 16 y 17. Todas las formulaciones potenciadoras de doble penetración ejemplificadas demostraron aumentos marcados en el flujo en comparación con otras formulaciones ejemplificadas.

Tabla 7. Resumen de valores de flujo para formulaciones OM-01-043; OM-01-046; OM-01-047 y OM-01-048

| Compuesto | Flujo (µg/cm²/h) (PIG) | Flujo (µg/cm²/h) (humano) | | |
|----------------|------------------------|---------------------------|---------------|---------------|
| OM-2014-01-043 | 4.2 ± 1.11 | n/a | | |
| OM-2014-01-046 | 6.09 ± 1.60 | 4.67 (65/w/f) | 4.32 (46/b/f) | 4.37 (59/w/f) |
| OM-2014-01-047 | 6.05 ± 1.12 | n/a | | |
| OM-2014-01-048 | 5.77 ± 1.10 | n/a | | |

15 La formulación (OM-01-046) se ensayó posteriormente en tres tipos diferentes de piel humana. Se utilizaron tres pieles de donantes humanos. Todos los donantes de piel eran mujeres.

El donante de piel uno era blanco; 65 años de edad. Se determinó que el flujo era 4.67 ug/cm²/h. Los resultados se muestran en la Figura 18.

El donante de piel dos era negro de 46 años. Se determinó que el flujo era 4.32 ug/cm²/h. Los resultados se muestran en la Figura 19.

El donante de piel tres era blanco de 59 años. Se determinó que el flujo era 4.37 g/cm²/h. Los resultados se muestran en la Figura 20.

5 Cabe señalar que para la Figura 20 hubo una fuga en la celda 3 al final del experimento. Los valores de flujo para 64 h y 72 h están artificialmente elevados. En lugar de estos puntos de datos, se usaron los valores promedio de 48 y 56 h para los cálculos de flujo promedio.

Las formulaciones OM-01-047 y OM-01-048 también se probaron en piel humana. Los resultados se resumen en las Figuras 21 y 22.

Ejemplo 2: Capa disuasoria de abuso

Preparación típica de formulaciones disuasorias de abuso

10 La siguiente serie de pasos proporciona un protocolo típico para la preparación de las formulaciones disuasorias de abuso de naloxona/naltrexona que forman parte de la invención (en este ejemplo específico, la preparación de un 10 % 1:1 de naloxona base:naloxono·HCl capa matricial). Los materiales y las cantidades pueden variar dependiendo de la composición específica de las formulaciones.

15 Usando 12 M (HCl al 37 %, USP) y etanol de prueba 200 (USP), preparar una solución madre de HCl 0.3 M en etanol.

a. Usando una pipeta volumétrica de 25 ml, transferir exactamente 25.00 ml de HCl 12 M a un matraz volumétrico de 1000 ml y diluya hasta la marca con etanol de prueba 200.

b. Tapar la solución y colocarla en el refrigerador a 4°C cuando no esté en uso.

c. La solución producirá hasta 2 kg de la formulación que se describe a continuación.

20 Preparación de formulación disuasoria de abuso (lote de 1 kg):

1. Pesar 100 g (305 mmol) de base de naloxona en un recipiente de mezcla (10 % p/p).

2. Tarar y agregar 50 g de polivinilpirrolidona K30 al recipiente (5 % p/p).

3. Pipetear 500 ml de HCl 0.3 M (150 mmol) en etanol en el recipiente y comenzar a mezclar.

25 4. Mezclar hasta que la suspensión se mezcle bien.

5. Agregar 1.574 kg de Duro-Tak® 9301 (contenido no volátil (NVC) 41.3 %) (65 % p/p).

6. Tarar y agregar 1.333 kg 1:9 de hidroxipropilcelulosa: etilcelulosa (NVC 15 %) (20 % p/p).

7. Mezclar hasta lograr una suspensión homogénea.

30 8. Extrudir a 30 mils de espesor húmedo sobre el revestimiento de liberación Scotchpak™ 9744 de 3M™ y secar al aire durante 30 minutos a 25°C.

9. Secar en horno a 90°C durante 15 minutos.

10. Lamine con la membrana de respaldo 3M™ Scotchpak™ 9730 y volver a enrollar la muestra hasta el ensamblaje.

11. Almacenar desecado hasta que esté listo para su uso.

35 Formulaciones de naloxona/naltrexona

Las composiciones de formulaciones de ejemplo de naloxona y naltrexona se resumen a continuación:

| NLX-2014-01-001 | NLX-2014-01-002 |
|---|--|
| 10 % Naloxona·HCl 20 % de etilcelulosa:hidroxipropilcelulosa (1:9)70 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302 1000 µL Etanol | Igual que 001 con un nuevo lote EC:HPC |

ES 2 784 756 T3

| | |
|--|---|
| NLX-2014-01-003 | NLX-2014-01-004 |
| 10 % Naloxona•HCl 20 % de etilcelulosa:hidroxipropilcelulosa (1:9)Polivinilpirrolidona al 3 % [PVP-K30] (MW 30,000) 67 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302 1000 µL Etanol | 10 % Naloxona•HCl 20 % de etilcelulosa:hidroxipropilcelulosa (1:9) Polivinilpirrolidona al 5 % [PVP-K30] (MW 30,000) 65 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302 1000 µL Etanol |
| NLX-2014-01-005 | NLX-2014-01-006 |
| 10 % Naloxona•HCl 20 % de etilcelulosa:hidroxipropilcelulosa (1:9) Polivinilpirrolidona al 5 % [PVP-K30] (MW 30,000) 65 % Duro-Tak® 9301 1000 µL Etanol | 10 % Naloxona•HCl 20 % de etilcelulosa:hidroxipropilcelulosa (1:9) 5 % Dow® Dipropilenglicol LO+ 65 % Duro-Tak® 9301 1000 µL Etanol |
| NLX-2014-01-007 | NLX-2014-01-008 |
| 10 % Naloxona•HCl 20 % de etilcelulosa:hidroxipropilcelulosa (1:9) 7.5 % Dow® Dipropilenglicol LO+ 62.5 % Duro-Tak® 9301 1000 µL Etanol | 10 % Naloxona•HCl 20 % Etil Celulosa:Hidroxipropil Celulosa (1:9) 5 % Dow® Dipropilenglicol LO+ 65 % Duro-Tak® 9301 500 µL Etanol |
| NLX-2014-01-009 | NLX-2014-01-010 |
| 10 % Naloxona•HCl 20 % de etilcelulosa:hidroxipropilcelulosa (1:9) 5 % Dow® Dipropilenglicol LO+ 65 % Duro-Tak® 900A 500 µL Etanol | 10 % Naloxona•HCl 20 % de etilcelulosa:hidroxipropilcelulosa (1:9) 3 % Polivinilpirrolidona [PVP-K30] (MW 30.000) 67 % Duro-Tak® 9301 500 µL Etanol |
| NLX-2014-01-011 | NLX-2014-01-012 |
| 10 % Naloxona•HCl 20 % de etilcelulosa:hidroxipropilcelulosa (1:9) 5 % Polivinilpirrolidona [PVP-K30] (MW 30.000) 65 % Duro-Tak® 9301 500 µL Etanol | 5 % Naloxona•HCl 5 % Base de Naloxona 20 % de etilcelulosa:hidroxipropilcelulosa (1:9) 5 % Polivinilpirrolidona [PVP-K30] (MW 30.000) 65 % Duro-Tak® 9301 1000 µL Etanol |
| NTX-2014-01-001 | |

| NLX-2014-01-001 | NLX-2014-01-002 |
|---|-----------------|
| 5 % de naltrexona•HCl Base de naltrexona al 5% 20 % de etilcelulosa: hidroxipropilcelulosa (1:9) Polivinilpirrolidona al 5 % [PVP-K30] (MW 30,000) 65 % Duro-Tak® 9301 500 µL Etanol | |

Una variedad de sistemas adhesivos, potenciadores y codisolventes se emplearon para generar diferentes formulaciones antagonistas.

Todas las formulaciones mostraron una dispersión apropiada y excelente del antagonista.

5 Datos de prueba de formulación de disuasión de abuso

La Tabla 8 a continuación muestra las relaciones de liberación molar de oximorfona:naltrexona (requisito mínimo 4:1) del sistema de administración transdérmica de disuasión de abuso de prototipos de oximorfona al 5.0 % (OM-2014-01-025) (NTX-2014-01-001) en agua, etanol y acetona. Un valor inferior a 4 indica que se lograría el bloqueo de narcóticos.

10 Tabla 8. Relaciones de liberación molar de oximorfona:naltrexona (requerimiento mínimo 4:1) del sistema de administración transdérmica de disuasión de abuso de prototipos de oximorfona 5.0 % (OM-2014-01-025) (NTX-2014-01-001) en agua, etanol y acetona.

| Puntos de tiempo (min) | Agua | Etanol | Acetona |
|------------------------|------|--------|---------|
| 2 | 0.4 | 2.4 | 2.4 |
| 5 | 0.3 | 2.2 | 1.7 |
| 10 | 0.4 | 1.9 | 0.7 |
| 20 | 0.6 | 1.8 | 0.6 |
| 30 | 1.7 | 1.7 | 0.6 |
| 60 | 0.5 | 1.5 | 0.6 |

15 La Tabla 9 a continuación muestra las relaciones de liberación molar de oximorfona:naltrexona (requisito mínimo 4:1) del sistema de administración transdérmica de disuasión de abuso de prototipos de oximorfona al 5.0 % (OM-2014-01-025) (NTX-2014-01-001) bajo simulación de masticación en regulador de fosfato pH 6.3.

Tabla 9. Relaciones de liberación molar de oximorfona:naltrexona (requisito mínimo 4:1) del sistema de administración transdérmica disuasiva de abuso de prototipos de oximorfona 5.0 % (OM-2014-01-025) (NTX-2014-01-001) bajo simulación de masticación en regulador de fosfato pH 6.3

| Puntos de tiempo (min) | Masticación |
|------------------------|-------------|
| 1 | 1.2 |
| 2 | 1.2 |

| Puntos de tiempo (min) | Masticación |
|------------------------|-------------|
| 5 | 1.1 |
| 10 | 1.1 |
| 15 | 1.0 |

Tabla 10. Relaciones de liberación molar de oximorfona:naltrexona (requisito mínimo 4:1) del sistema de administración transdérmica de disuasión de abuso de prototipos de oximorfona al 3.5 % (OM-2014-01-024) (NTX-2014-01-001) en agua, etanol y acetona

- 5 Tabla 10. Relaciones de liberación molar de oximorfona:naltrexona (requisito mínimo 4:1) del sistema de administración transdérmica disuasiva de abuso de prototipos de oximorfona (OM-2014-01-024) al 3.5 % (NTX-2014-01-001) en agua, etanol y acetona

| Puntos de tiempo (min) | Agua | Etanol | Acetona |
|------------------------|------|--------|---------|
| 2 | 0.3 | 1.6 | 1.6 |
| 5 | 0.2 | 1.3 | 0.6 |
| 10 | 0.2 | 1.2 | 0.4 |
| 20 | 0.2 | 1.2 | 0.4 |
| 30 | 0.3 | 1.2 | 0.3 |
| 60 | 0.3 | 1.1 | 0.4 |

- 10 Tabla 11. Relaciones de liberación molar de oximorfona:naltrexona (requisito mínimo 4:1) del sistema (OM-2014-01-024) de administración transdérmica de disuasión de abuso de prototipos de oximorfona al 3.5 % bajo NTX-2014-01-001) simulación de masticación en regulador de fosfato pH 6.3

Tabla 11. Relaciones de liberación molar de oximorfona:naltrexona (requisito mínimo 4:1) del sistema (NTX-2014-01-001) de administración transdérmica disuasiva de abuso de prototipos de oximorfona (OMX 2014-01-024) al 3.5 % bajo simulación de masticación en regulador de fosfato pH 6.3

| Puntos de tiempo (min) | Masticación |
|------------------------|-------------|
| 1 | 0.5 |
| 2 | 0.6 |
| 5 | 0.5 |
| 10 | 0.4 |
| 15 | 0.4 |

15

Se investigó la capacidad de las formulaciones de capa de disuasión de abuso para migrar a la capa de oximorfona. Se preparó una capa de oximorfona placebo y se probaron dos formulaciones disuasorias de abuso (NLX-2014-01-

011 y NLX-2014-01-012) con diferentes capas de separación. La apariencia de ambas formulaciones fue uniforme y estéticamente agradable. Cuando se ensamblaron, no se pudieron observar capas distinguibles y las capas mismas eran inseparables. Se perforaron parches del tamaño de 0.95 cm² del lado del revestimiento desprendible del rollo ensamblado. Los resultados de los estudios de permeación disuasivos de abuso se presentan en la Tabla 12 a continuación.

Tabla 12. Permeación de formulaciones disuasorias de abuso en la capa de opioides

| Formulación | Flujo µg/cm ² /h | Permeación acumulada (nmol) | Tiempo de retraso (h) |
|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| NLX-2014-01-012 con membrana espaciadora de celulosa (n=4) | 0.15 ± 0.07 | 15.1 ± 5.5 | 5.4 ± 4.2 |
| NLX-2014-01-011 con membrana espaciadora de celulosa (n=4) | 0.05 ± 0.06* | 5.5 ± 6.4* | 0.3 ± 0.6* |
| NLX-2014-01-012 con membrana de separación Lydall Solupor (n=3) | 0.2** | 12.36** | 17.25** |

* Indica que 2 de las cuatro células analizadas no mostraron penetración de naloxona durante 72 h, pero se promediaron junto con las dos células que sí tenían presencia de naloxona. La permeabilidad general fue minúscula durante el estudio de 72 h.

** Indica que dos de las tres células no tienen detección de naloxona durante el estudio de difusión de 72 h. El flujo, la permeación acumulativa y el valor del tiempo de retraso que se muestran son de una celda que contiene naloxona.

En lo que respecta a NLX-2014-01-011, mientras que dos celdas mostraron permeación de la capa disuasoria de abuso, esto probablemente se debió a que la capa disuasoria de abuso contactaba la piel, ya que al final del experimento casi no se había observado permeación. Por lo tanto, se concluyó que el clorhidrato de naloxona es en gran parte impermeable en el sistema. Cuando se usa un separador Lydall Solupor 10P05A, que es una membrana microporosa disponible comercialmente, dos de las tres células no mostraron permeación alguna. La membrana de Lydall limitó la permeación de naloxona a través de la piel, mientras que la misma formulación que contenía 5 % de base de naloxona y 5 % de clorhidrato de naloxona probada con la membrana de celulosa mostró cierta permeación a través de las cuatro células.

Otros estudios disuasivos de abuso

El hidrocloreuro de naloxona (NLX) se usa comúnmente para superar la sedación y la sobredosis de abuso de opiáceos, incluida la oximorfona. En 1990, un estudio para superar la sedación en perros mostró que una dosis intravenosa de 4.5 mg fue revertida por una dosis intravenosa de 1.2 mg de naloxona (Vet Surg. 1990 septiembre-octubre; 19(5): 398-403).

La conversión de la dosis de agonista y antagonista en cantidades molares proporciona información para calcular una relación naloxona:oximorfona requerida para la disuasión del abuso. Las cantidades molares administradas en perros fueron 3.7 µmol y 14.9 µmol de naloxona y oximorfona, respectivamente. Por lo tanto, la relación de liberación objetivo de naloxona:oximorfona es 1:4.

La formulación para probar las características de liberación de disuasión de abuso que contienen NLX y OXY consistió en la formulación OM-2014-01-014, una matriz de película polimérica basada en celulosa y una matriz que contiene NLX como se describe.

Se preparó una solución de hidroxipropilcelulosa (HPC) disolviendo 15 % de polímero (Klucel® EF PH) en etanol. Se preparó otra solución de etilcelulosa al 15 % (EC) disolviendo el polímero (EC-N50 PH) en cloroformo:metanol (8:2). Ambas soluciones se dejaron agitar durante 24 h para asegurar la disolución completa en los diversos sistemas de disolventes. Estas soluciones madre se usaron para preparar tanto la capa de película polimérica como la capa que contiene NLX.

Se preparó una película polimérica que separaba la capa que contenía OXY de la matriz que contenía NLX añadiendo 40 % p/p de polietilenglicol (PEG) 400 a una mezcla al 60 % de EC:HPC (8:2). La solución se mezcló completamente, se fundió sobre un revestimiento desprendible con un espesor húmedo de 20 mils y se secó.

La capa antagonista que contenía NLX se preparó dispersando 10 % p/p de NLX en 20 % p/p de EC:HPC (9:1) y 70 % p/p de Dow Corning® BIO-PSA 7-4302. Se agregaron 0.3 mUg adicionales de etanol para mejorar la dispersión durante el mezclado. La solución se fundió a 20 mils de espesor sobre el revestimiento de liberación y se secó.

5 OM-2014-01-014 se laminó a la película polimérica que no contiene fármaco y la capa NLX se laminó a la membrana de respaldo ScotchPak™ 9730. Finalmente, la porción de membrana de respaldo NLX se laminó a la porción de película polimérica OM-2014-01 -014 para crear un sistema disuasorio de abuso de tres capas. El esquema de parche se muestra en la Figura 24.

10 Para los estudios de disuasión de abuso, se colocó un parche de 1.0 cm² del sistema de disuasión de abuso que contenía 5 % de OXY y 10 % de NLX en sistemas disolventes utilizados comúnmente para extraer opiáceos en condiciones de abuso. Cada parche se colocó en un recipiente con 10 ml de agua, etanol, acetona o regulador de fosfato de pH 6.3 y se colocó en el agitador orbital. El regulador de fosfato se empleó para representar el pH de la saliva. Se usó una varilla de vidrio para moler el parche (duración del estudio) mientras se encontraba en la solución para simular la masticación. Las Tablas 13 y 14 muestran las proporciones de liberación de NLX:OXY observadas en los medios de abuso a lo largo del tiempo.

15 Tabla 13 - Relaciones de liberación molar de NLX:OXY del sistema de suministro transdérmico disuasivo de abuso de prototipos en agua, etanol y acetona

| Puntos de tiempo (min) | Agua | Etanol | Acetona |
|------------------------|--------|--------|---------|
| 2 | 7.9:1 | 0.9:1 | 0.8:1 |
| 5 | 6.1:1 | 1.3:1 | 1.1:1 |
| 10 | 7.4:1 | 2.0:1 | 1.8:1 |
| 20 | 10.7:1 | 1.4:1 | 1.9:1 |
| 30 | 11.2:1 | 4.5:1 | 1.8:1 |
| 60 | 4.3:1 | 3.8:1 | 2.0:1 |

Tabla 14 - Relaciones de liberación molar de NLX:OXY del prototipo del sistema de suministro transdérmico disuasivo de abuso bajo simulación de masticación en regulador de fosfato pH 6.3

| Puntos de tiempo (min) | Masticación |
|------------------------|-------------|
| 1 | 18.1:1 |
| 2 | 17.3:1 |
| 5 | 25.9:1 |
| 10 | 20.5:1 |
| 15 | 19.5:1 |

20 En todos los medios de abuso probados, la proporción objetivo se alcanzó inicialmente y durante todo el período de extracción. Las relaciones observadas fueron mucho mayores que la relación 1:4 NLX:OXY deseada incluso en medios de extracción orgánicos. Esta observación permite que la formulación se mantenga a una carga de fármaco NLX del 10 % p/p en la capa de disuasión de abuso o explore formulaciones adicionales que contengan menos del

25 10 % de carga de droga y aún así alcancen proporciones de liberación adecuadas que podrían proporcionar un bloqueo de narcóticos.

Ejemplo 3: Parche transdérmico

Ensamblaje de parche

5 El proceso de ensamblaje del parche es un proceso de un solo paso que reúne rollos de: 1) una capa de matriz de oximorfona unida a un revestimiento de liberación (por ejemplo, revestimiento de liberación 3M™ Scotchpak™ 1022), 2) membrana de separación Lydall Solupor 10P05A (comprada comercialmente con DMF en línea) y 3) una capa disuasoria de abuso (por ejemplo, una base de naloxona al 10 % 1:1: naloxona·capa disuasoria de abuso de HCl).

10 En un proceso de fabricación totalmente automatizado, los tres rollos se colocan en una plataforma de fabricación continua y luego se laminan juntos como se muestra en la Figura 23. Una vez laminado, el laminado se corta al tamaño apropiado para la forma de dosificación (ver Figura 24) y finalmente es empaquetado.

REIVINDICACIONES

1. Un parche transdérmico que comprende un multilaminado, comprendiendo dicho multilaminado:
- (i) una primera capa que comprende un compuesto analgésico opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un adhesivo sensible a la presión farmacéuticamente aceptable;
- 5 (ii) una segunda capa que comprende un antagonista de opioides, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un adhesivo farmacéuticamente aceptable; y
- (iii) una capa barrera dispuesta entre la primera y la segunda capa, en donde la capa barrera evita sustancialmente que el antagonista de opioides se difunda de la segunda capa a la primera capa durante el uso, y en donde la capa barrera es un material de polietileno microporoso de ultraalta densidad (UHDPE);
- 10 y en donde una proporción del antagonista de opioides en la segunda capa está presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y una proporción del antagonista de opioides está presente en una forma no salina (por ejemplo, como una base libre).
2. Un parche transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:
- (a) 5-95 % p/p; o
- 15 (b) 30-70 % p/p;
- del antagonista de opioides total presente en la segunda capa está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y el resto está en una forma no salina (por ejemplo, base libre).
3. Un parche transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el analgésico opioide se selecciona de morfina, codeína, tebaína, diacetilmorfina (diacetato de morfina; heroína), nicomorfina (dinicotinato de morfina), dipropanoilmorfina (dipropionato de morfina), desomorfina, acetilpropionilmorfina, dibenzoilmorfina, diacetildihidromorfina, hidromorfona, hidrocodona, oxycodona, oximorfona, etilmorfina y buprenorfina, fentanilo, petidina, levorfanol, metadona, tramadol y dextropropoxifeno, opcionalmente en donde el analgésico opioide es oximorfona, o una sal farmacéuticamente aceptable.
- 20 4. Un parche transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el analgésico opioide está presente en una cantidad de 1-10 % p/p o 4-7 % p/p en la primera capa.
- 25 5. Un parche transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el analgésico opioide está presente en una forma no salina, es decir, como una base libre o ácido.
6. Un parche transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la cantidad total de adhesivo constituirá entre 58 y 99 % p/p de la primera y segunda capas, respectivamente.
- 30 7. Un parche transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el adhesivo es:
- (a) seleccionado entre materiales de acrilato/poliacrilato, cauchos y siliconas o mezclas de los mismos; o
- (b) una mezcla de un adhesivo de acrilato/poliacrilato y un adhesivo de silicona.
8. Un parche transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la primera capa comprende un potenciador de penetración, opcionalmente en donde el potenciador de penetración está presente en una cantidad de 2-12 % p/p de la primera capa.
- 35 9. Un parche transdérmico de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el potenciador de penetración es ácido oleico.
10. Un parche transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el antagonista de opioides en la segunda capa se selecciona de naltrexona ("NTX"), naloxona ("NLX") o nalmefeno.
- 40 11. Un parche transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el antagonista de opioides está presente en una cantidad de 1-20 % p/p de la segunda capa.
12. Un parche transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la segunda capa comprende además:
- (a) polivinilpirrolidona (por ejemplo, polivinilpirrolidona K30) en una cantidad de 0.5 a 15 % p/p de la segunda capa; y/o
- 45 (b) un componente de celulosa en una cantidad de 5 a 25 % p/p de la segunda capa; y/o

(c) un material hidrófilo (por ejemplo, propilenglicol o dipropilenglicol) en una cantidad de 1 a 10 % p/p de la segunda capa.

5 13. Un parche transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la capa barrera es un material y película microporosa de polietileno de ultraalta densidad (UHDPE) particular, tal como Solupor® fabricado por DSM Desotech, Dinamarca.

14. Un parche transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso en terapia.

10 15. Un parche transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en dependencia de opioides, dependencia del alcohol, adicción a drogas múltiples, dolor, adicción a la cocaína, trastornos alimentarios (por ejemplo, atracones) y depresión resistente al tratamiento.

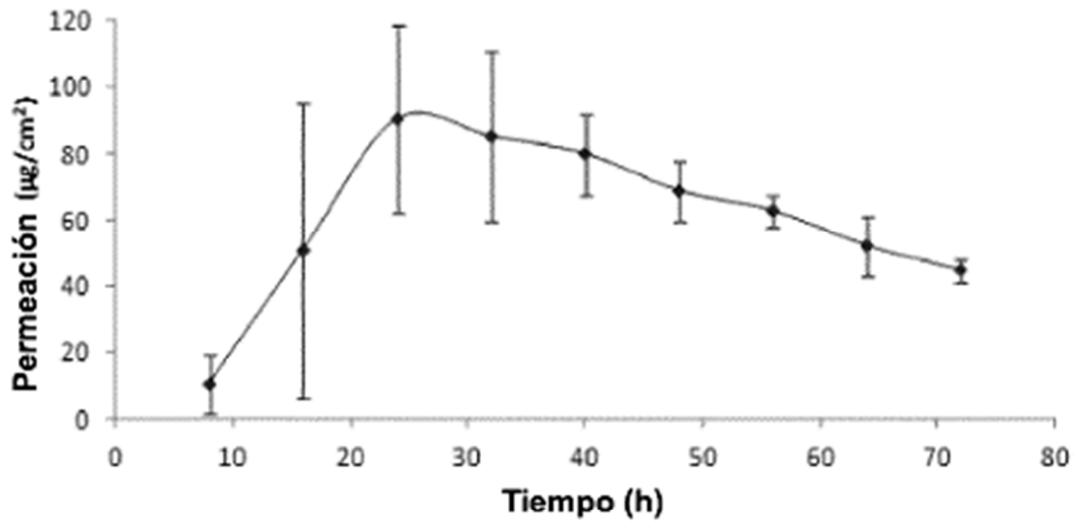


Fig 1

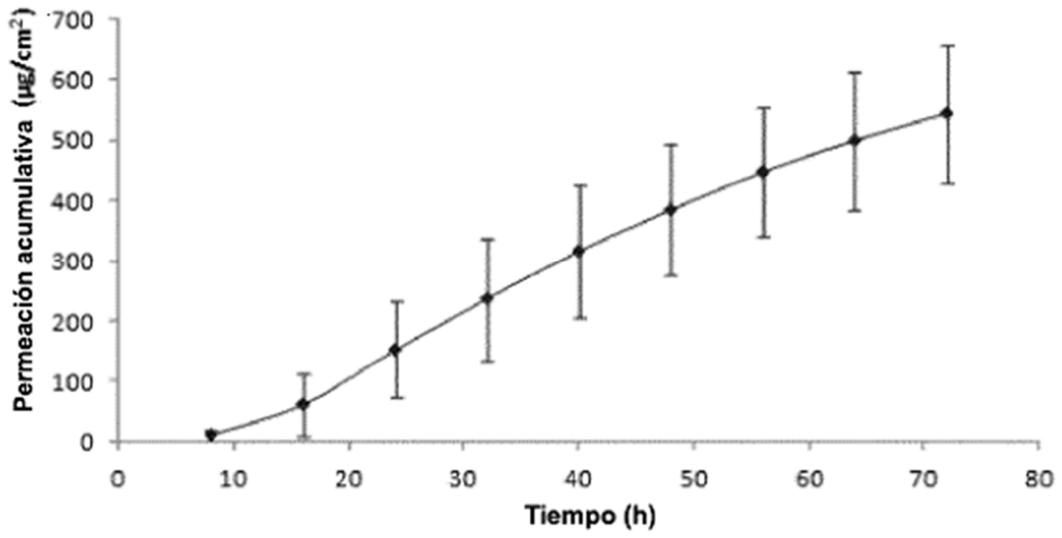


Fig 2

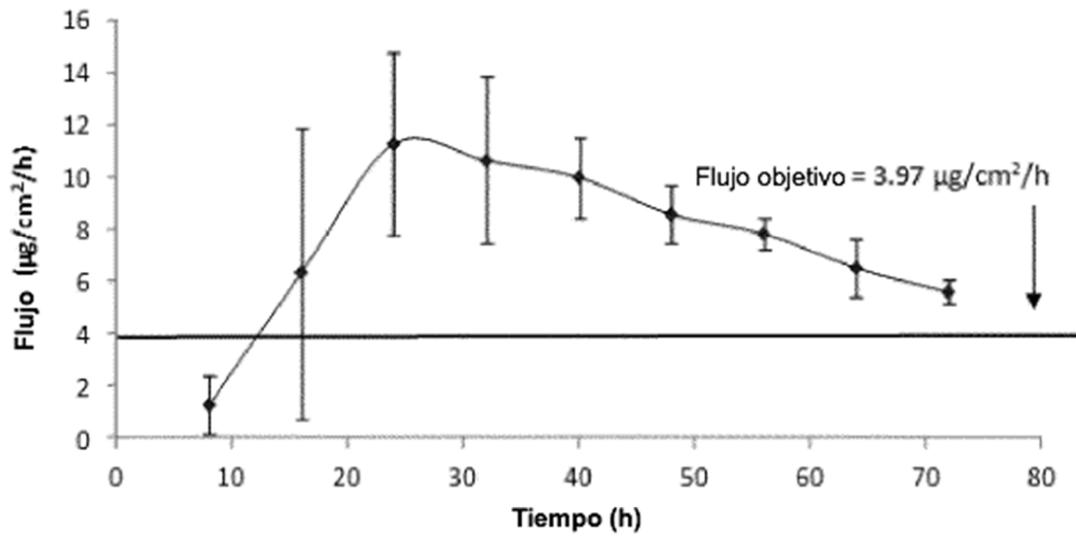


Fig 3

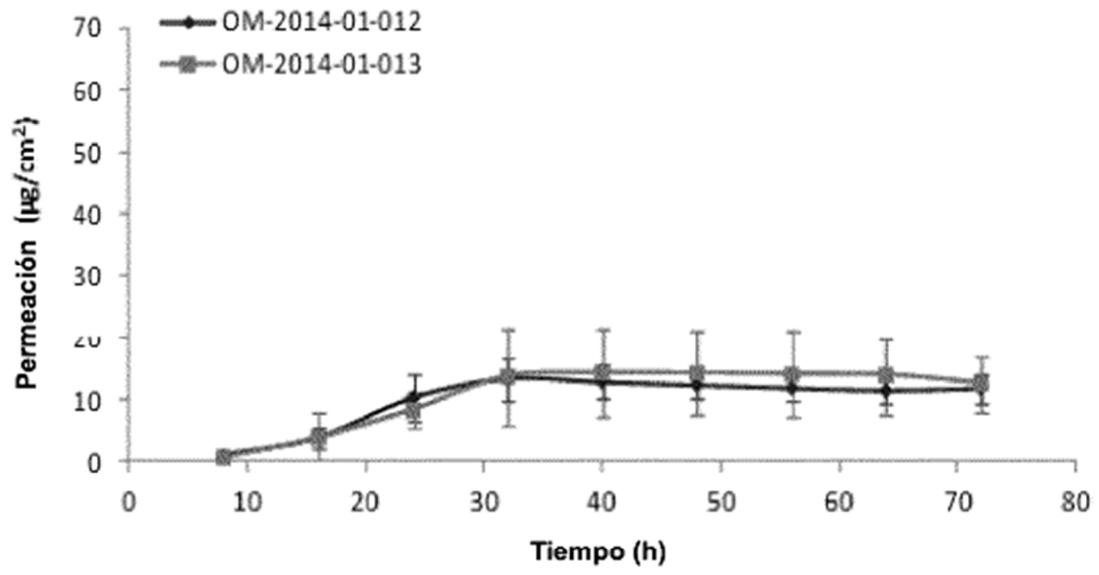


Fig 4

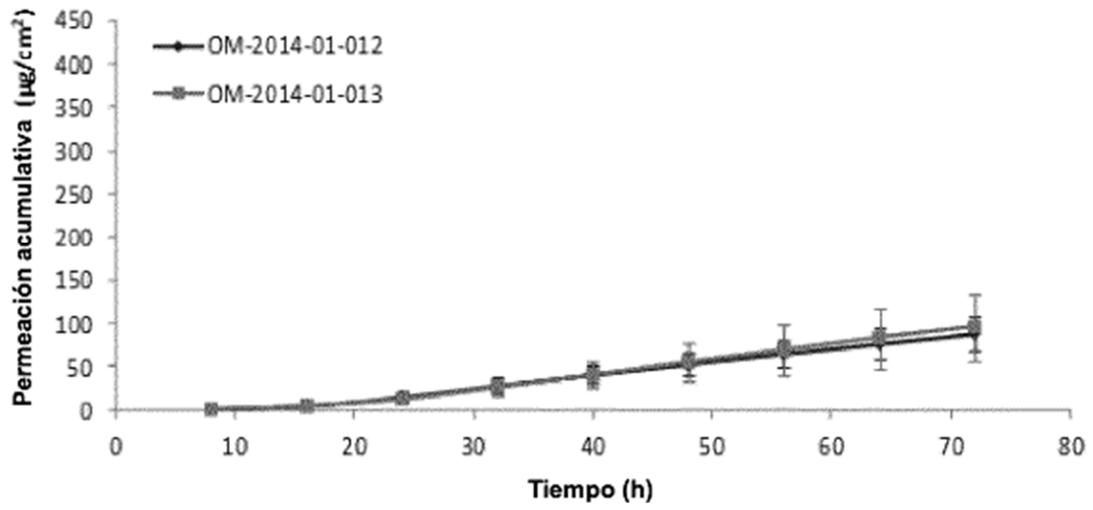


Fig 5

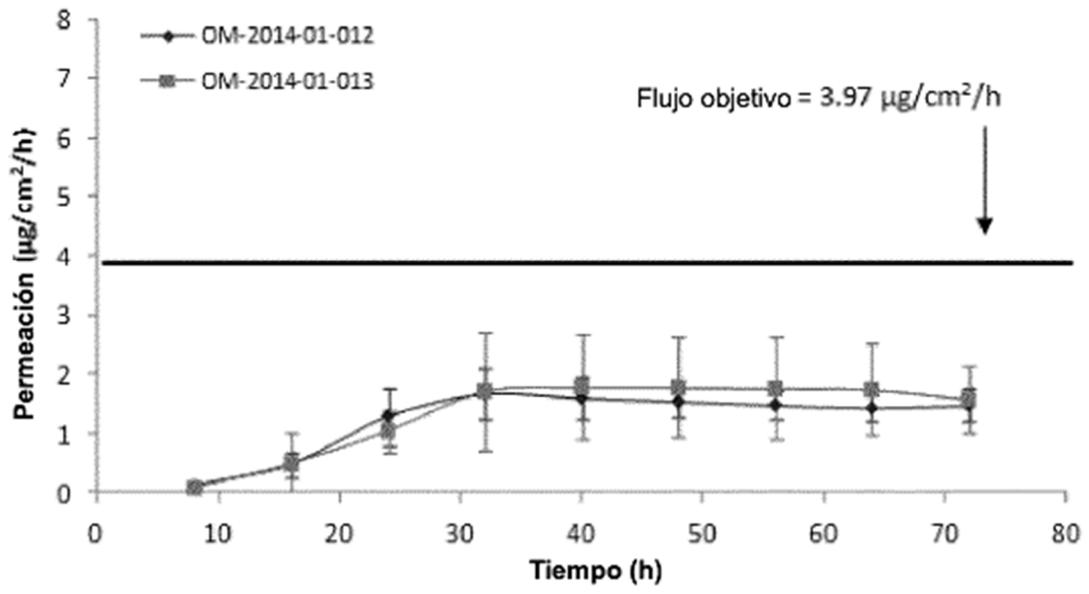


Fig 6

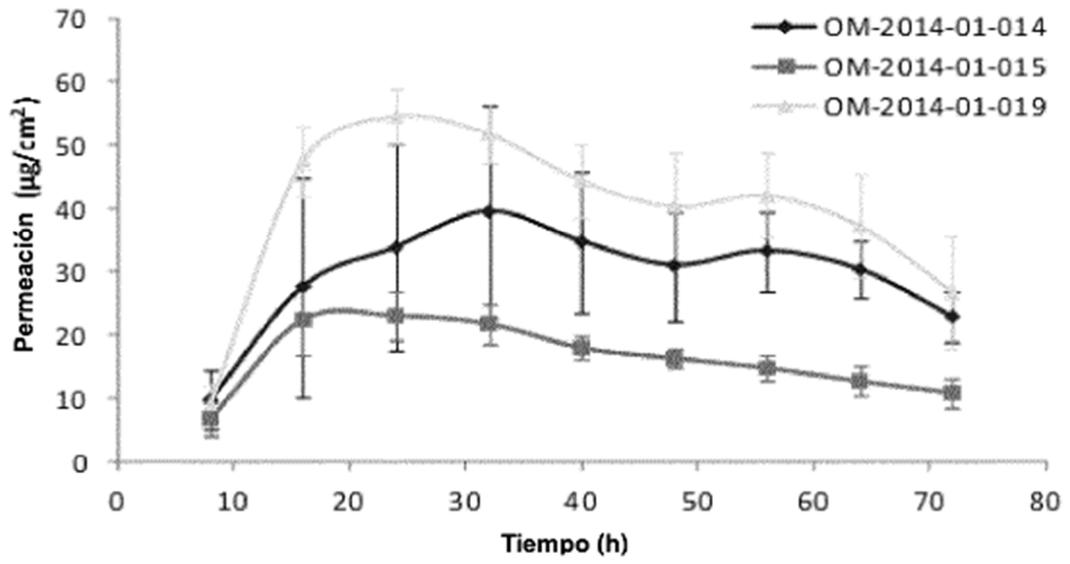


Fig 7

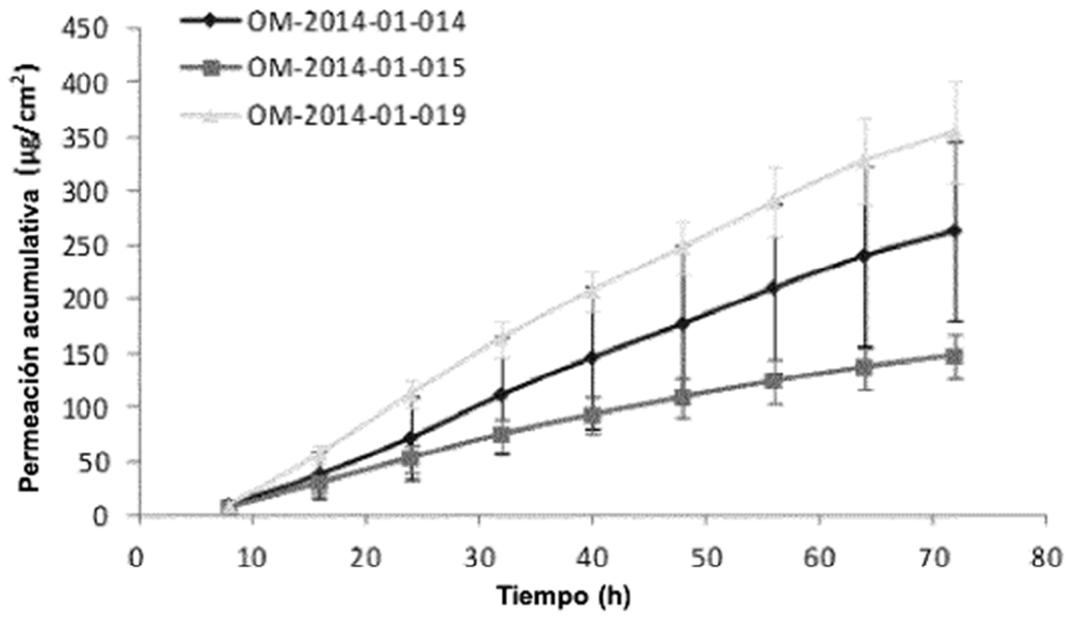


Fig 8

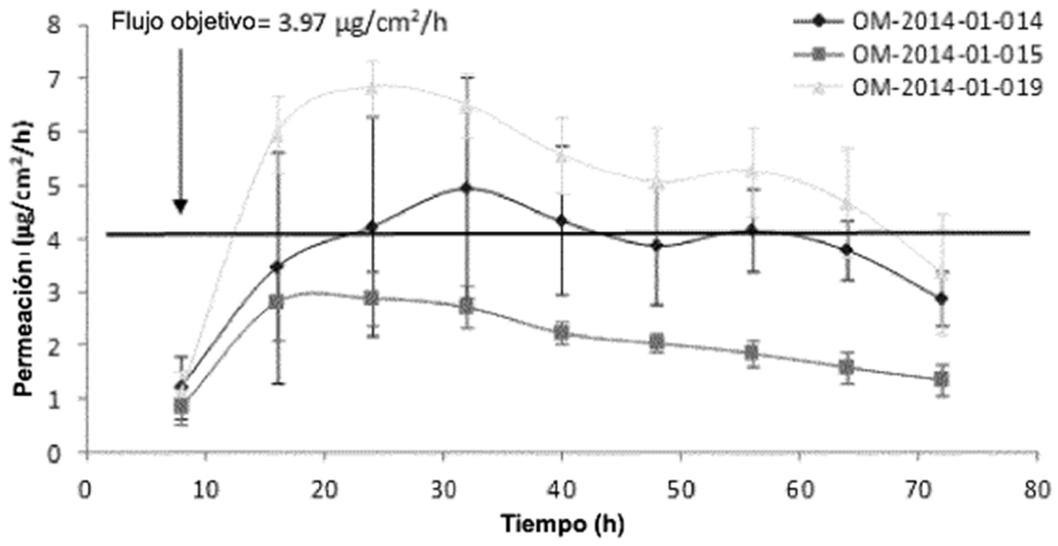


Fig 9

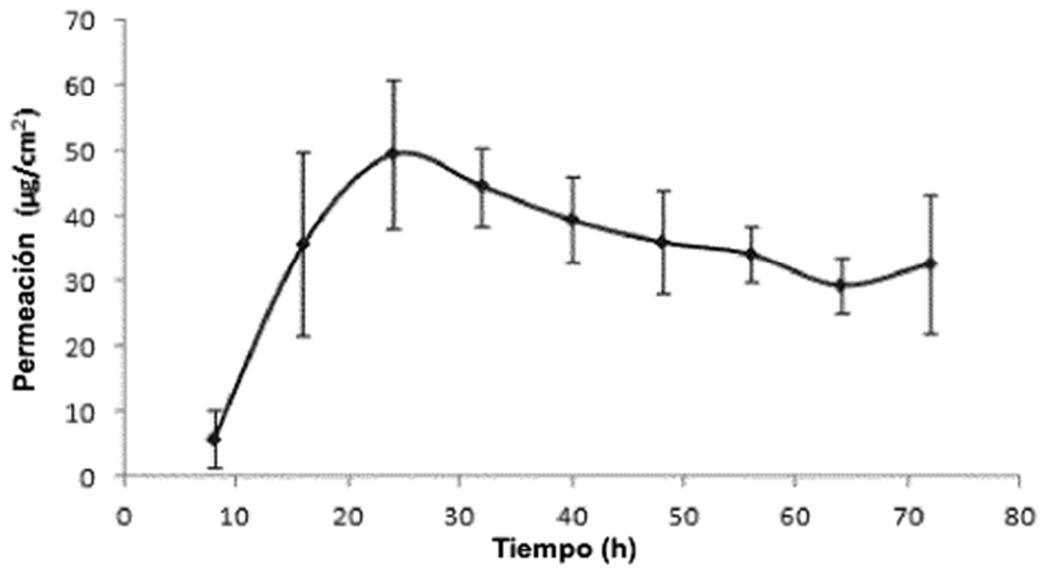


Fig 10

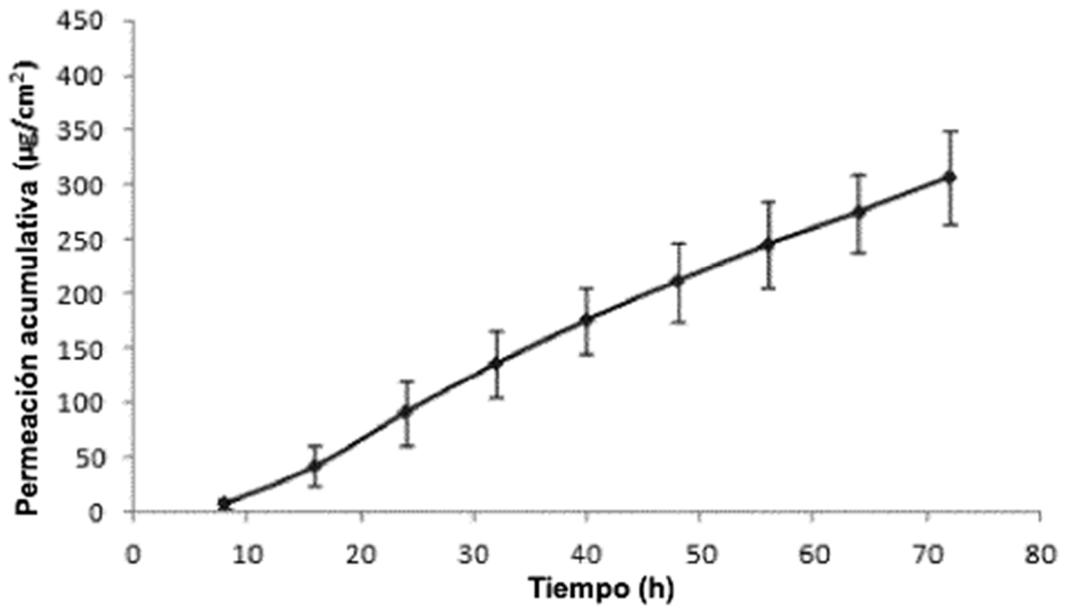


Fig 11

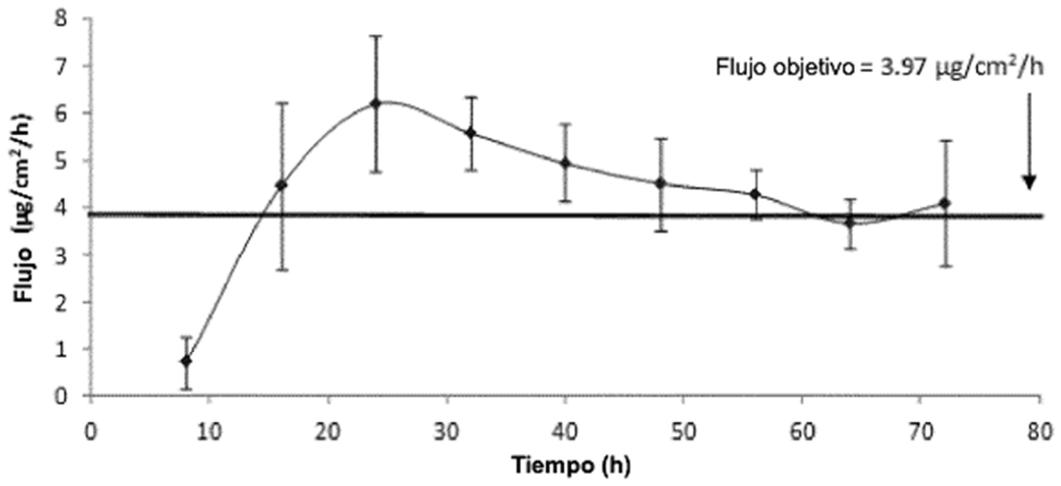


Fig 12

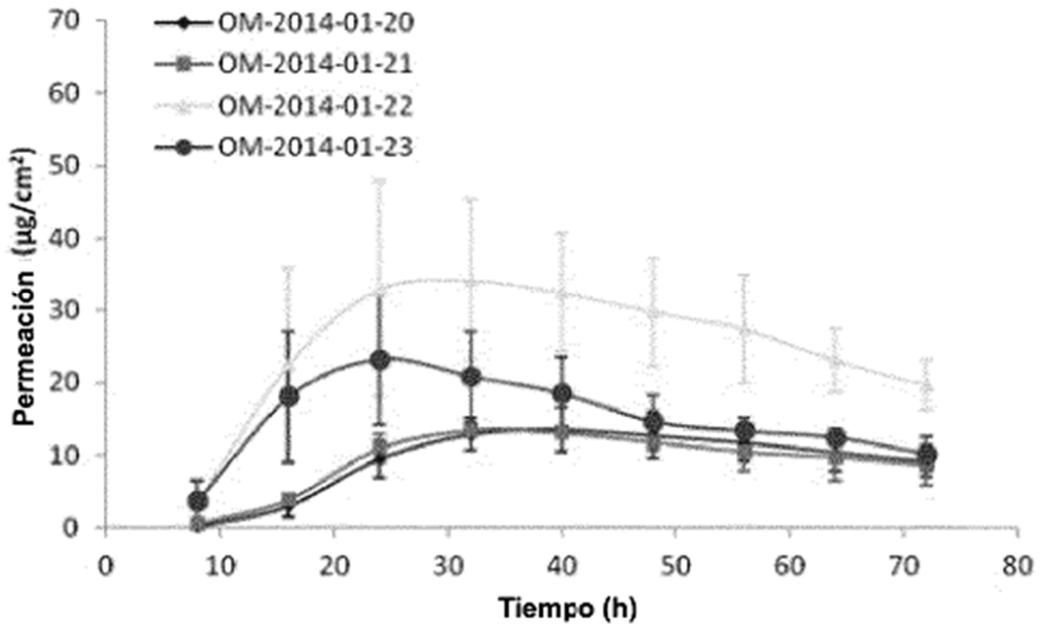


Fig 13

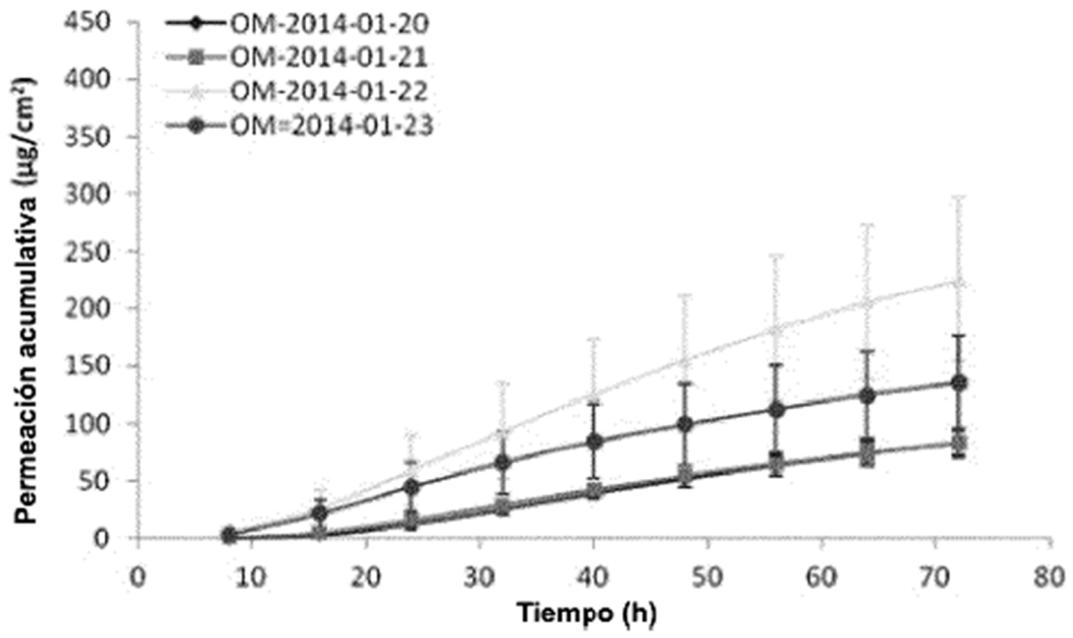


Fig 14

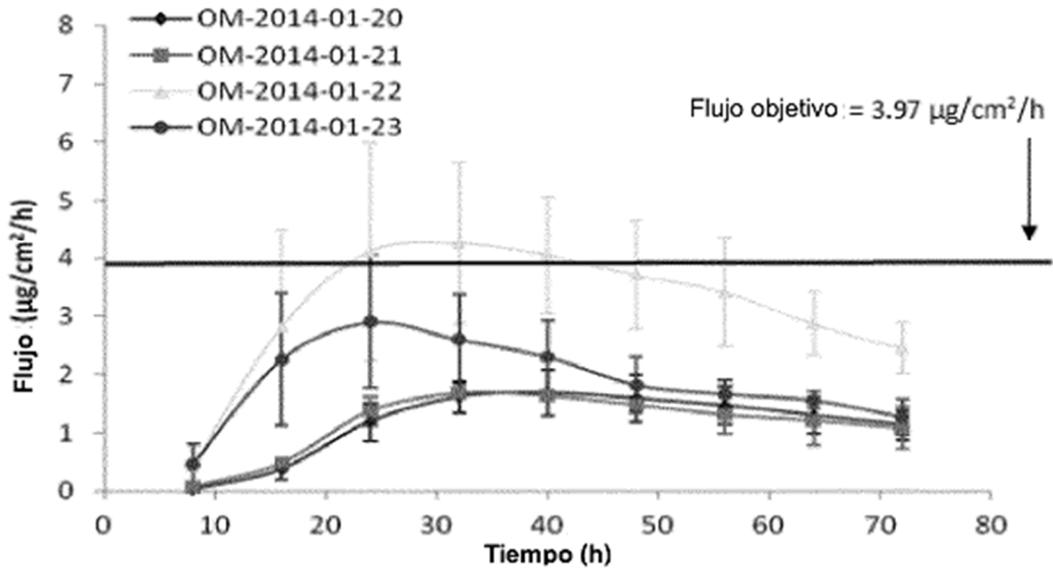


Fig 15

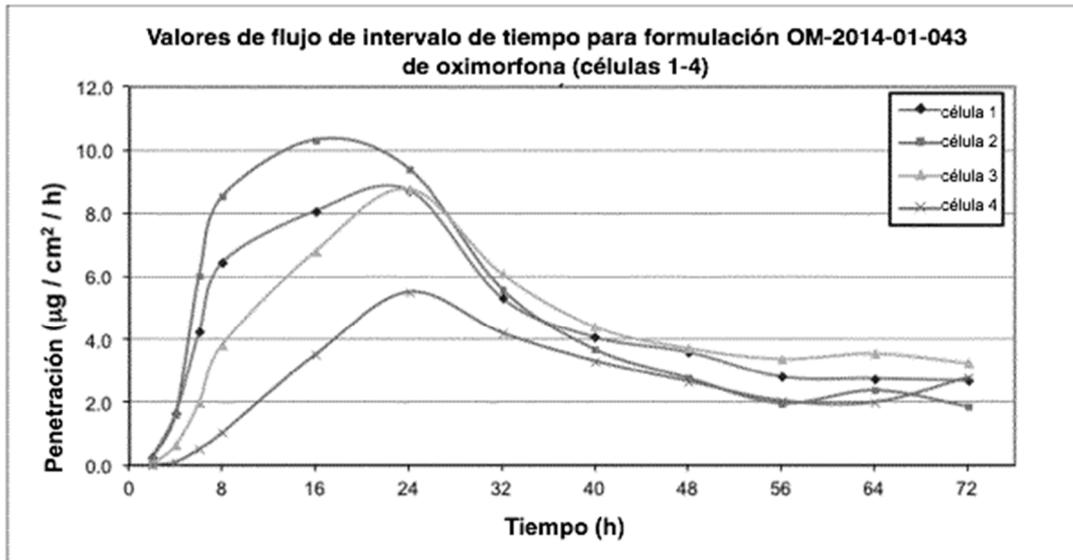


Fig 16

Valores de flujo de intervalo de tiempo para formulación OM-2014-01-046 de oximorfona (células 1-4)

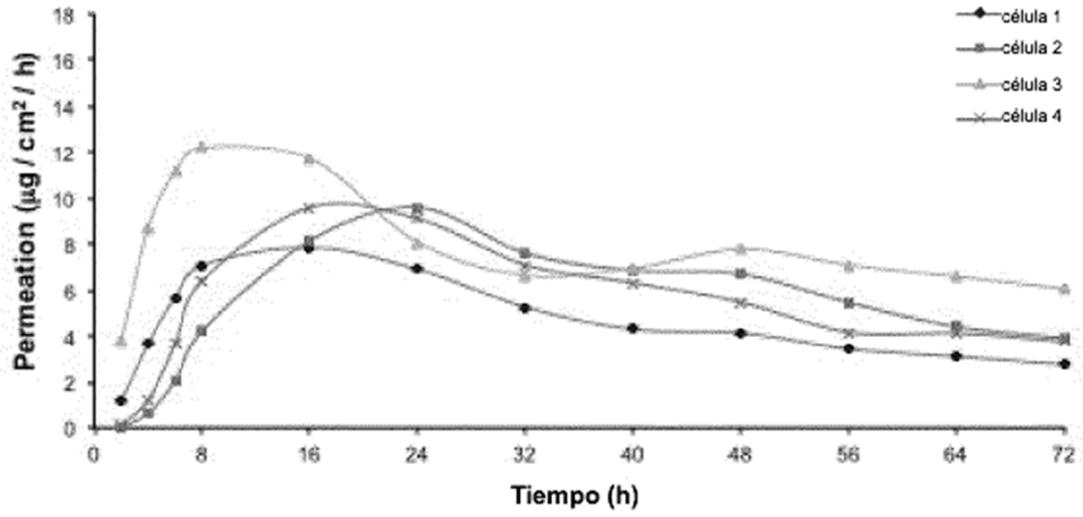


Fig 17

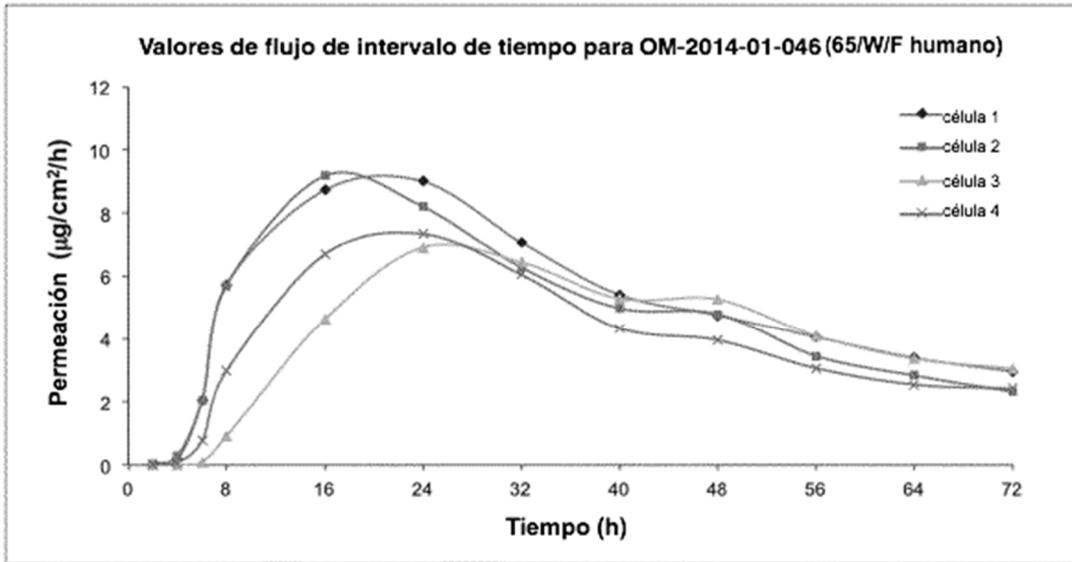


Fig 18

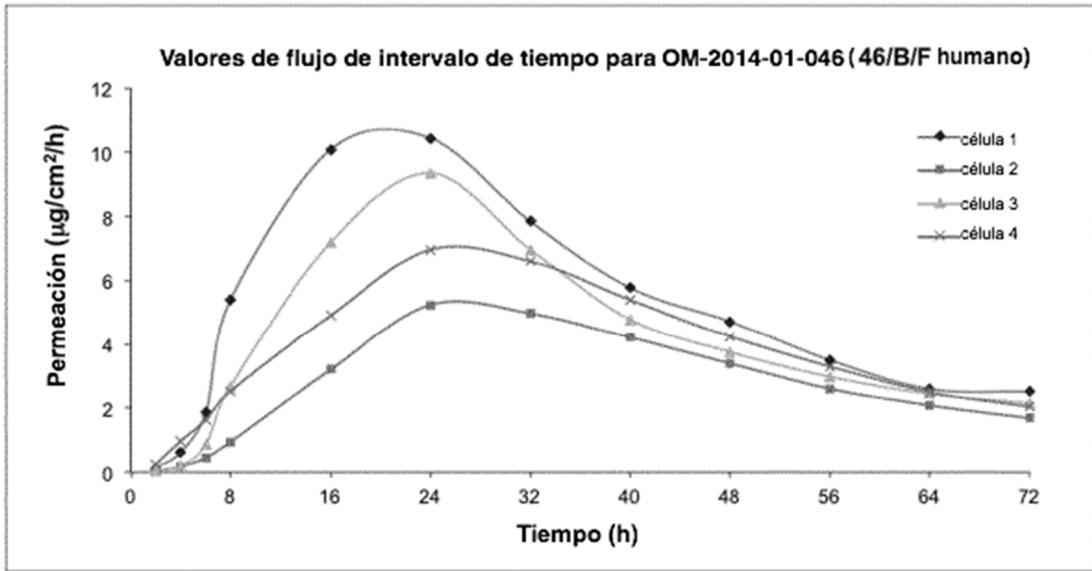


Fig 19

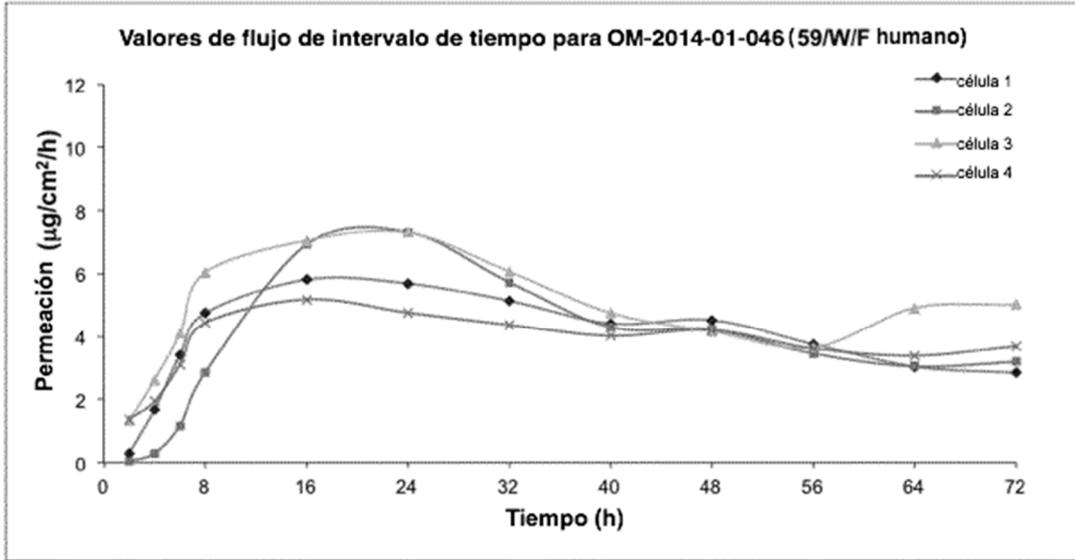


Fig 20

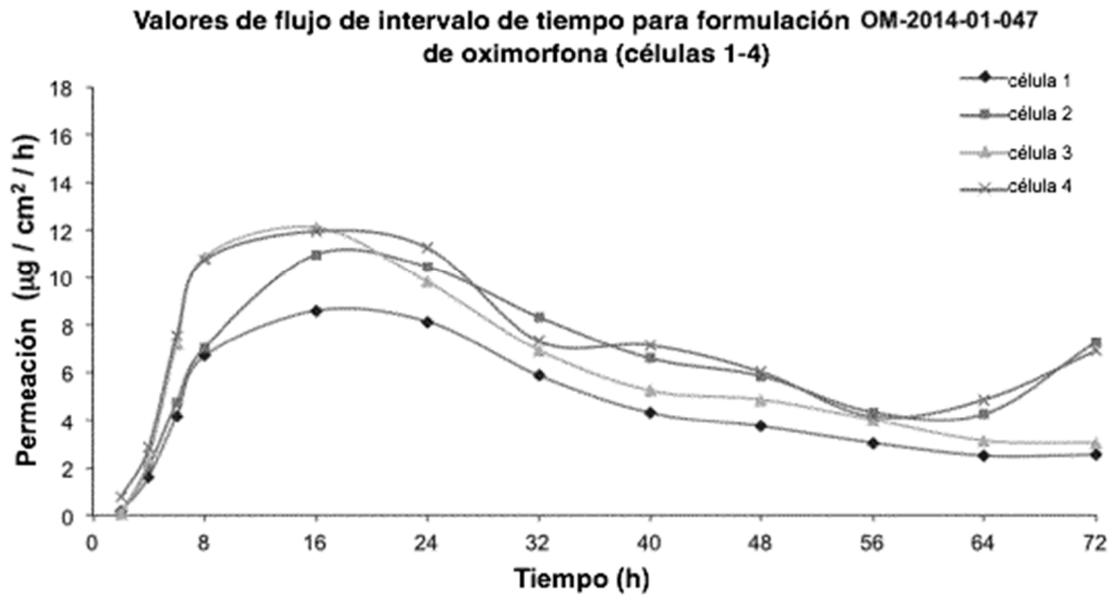


Fig 21

Valores de flujo de intervalo de tiempo para formulación OM-2014-01-048 de oximorfona (células 1-4)

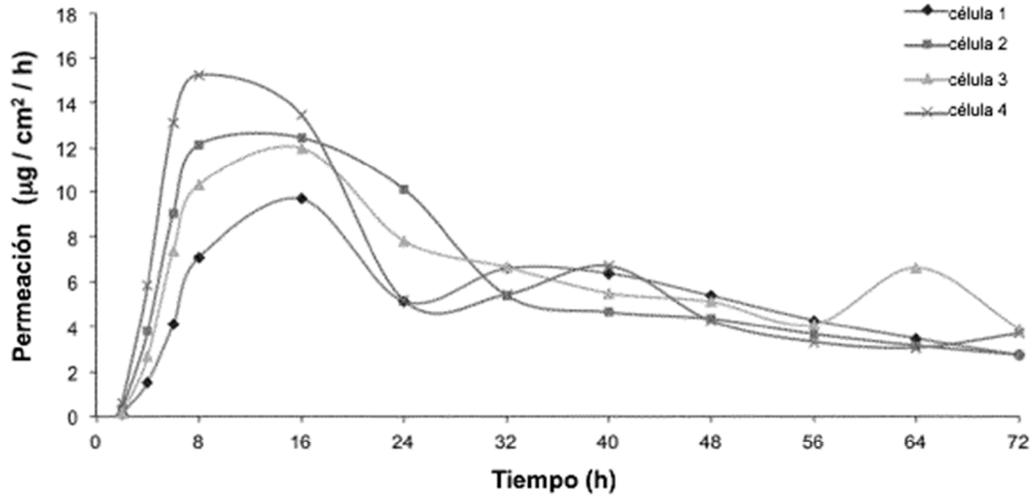


Fig 22

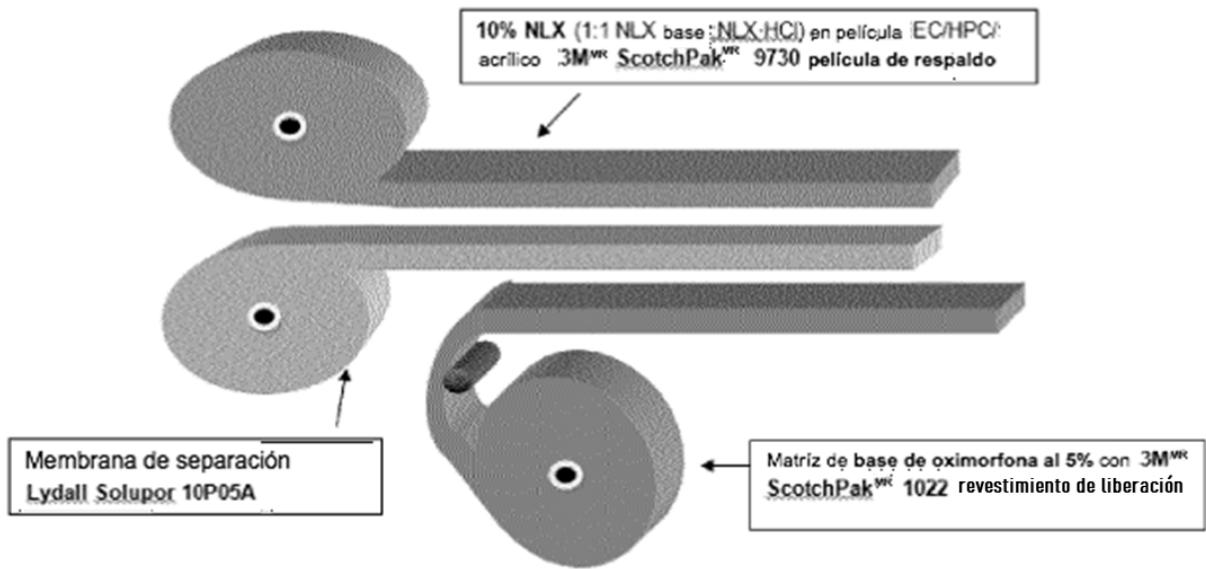


Fig. 23

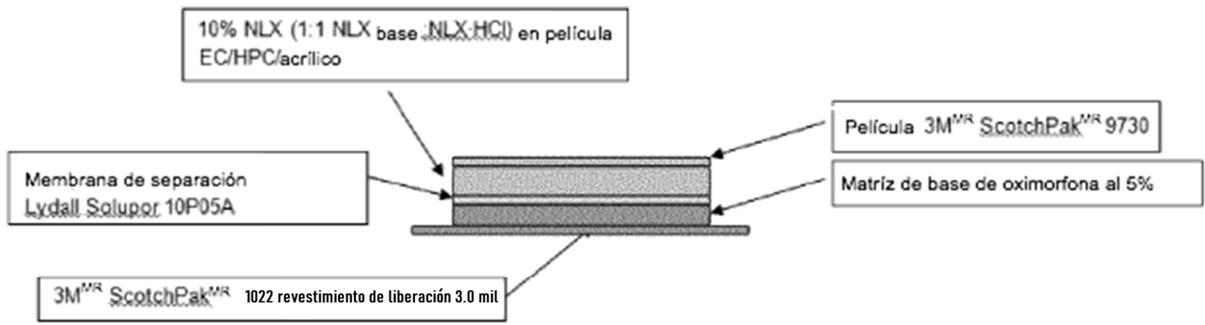


Fig 24