

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 785 549**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2015 PCT/EP2015/066456**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2016 WO16009063**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2015 E 15738915 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3169317**

54 Título: **Parque transdérmico de oximorfona**

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:
07.10.2020

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 2 785 549 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 de oximorfona

5 Campo de la invención

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

10

El alcance de la presente invención se define por las reivindicaciones. Cualquiera de las referencias en la descripción de los métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o diagnóstico).

15

Antecedentes de la invención

Los analgésicos opioides se usan ampliamente en la clínica para tratar el dolor de moderado a intenso. Sin embargo, a pesar de su eficacia clínica, los analgésicos opioides han tenido 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

25

La prevalencia del abuso de analgésicos opioides es un problema importante y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de 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 por lo tanto fomentar el uso seguro de opioides.

30

El documento US 2011/245783 describe parches transdérmicos de capas múltiples resistentes al abuso que comprenden opioides y profármacos opioides que tienen una capa barrera ubicada entre la capa que contiene el profármaco opioide u opioide y una capa que contiene un antagonista opioide o profármaco antagonista opioide. El documento WO 2005/081825 se centra en los dispositivos de suministro transdérmico resistentes al abuso que contienen un agonista opioide con fines analgésicos en pacientes con dolor. El documento US 2003/060479 se refiere a parches de suministro transdérmico que comprenden un depósito de fármaco que contiene el fármaco en donde el depósito de fármaco comprende una composición plastificante seleccionada para ajustar la velocidad del flujo de fármaco fuera del parche de suministro transdérmico.

35

El suministro transdérmico de analgésicos opioides es una forma conveniente y efectiva de suministrar analgésicos opioides. Sin embargo, sigue siendo necesario mejorar los enfoques para el suministro transdérmico de analgésicos opioides.

40

Los aspectos de la invención se diseñaron teniendo en cuenta lo anterior.

45 Resumen de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un parche transdérmico que tiene una capa que contiene el fármaco que comprende oximorfona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un adhesivo sensible a la presión farmacéuticamente aceptable.

50

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

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

55

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar el dolor, dicho método comprende aplicar un parche transdérmico como se define en la presente descripción.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar un parche transdérmico como se define en la presente descripción. Adecuadamente, dicho método comprende mezclar los componentes de la capa que contiene el fármaco y moldear en húmedo para formar la capa que contiene el fármaco definida en la presente descripción.

60

Descripción detallada de la invención

65

Parche transdérmico del primer aspecto de la invención

Como se indicó anteriormente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un parche transdérmico como se reivindica, que tiene una capa que contiene el fármaco que comprende oximorfona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un adhesivo sensible a la presión farmacéuticamente aceptable.

La capa que contiene el fármaco tiene una primera superficie que contacta con una membrana de respaldo y una segunda superficie opuesta que contacta la piel durante su uso. La oximorfona presente en la capa se difunde o penetra en la piel con el tiempo para proporcionar el efecto analgésico deseado.

El parche transdérmico comprende adecuadamente una membrana de respaldo que se extiende sobre la capa que contiene el fármaco (es decir, sobre la primera superficie, y opcionalmente los bordes, de la capa que contiene el fármaco). La segunda superficie de la capa está adecuadamente cubierta con un revestimiento de liberación despegable que se extiende por toda la segunda superficie de la capa, pero que se puede retirar para exponer la segunda superficie de la capa que contiene el fármaco antes de la aplicación del parche a 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 conveniente usar un contenedor o sistema de cierre completamente oclusivo para evitar la degradación de la capa moldeada de la formulación farmacéutica 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, pero no se limitan a, polímeros sintéticos que incluyen, por ejemplo, poliésteres, policarbonatos, poliimidas, polietileno, poli(tereftalato de etileno), polipropileno, poliuretanos y cloruros de polivinilo. La membrana de respaldo también puede ser un laminado que comprende capas adicionales que pueden incluir metal depositado por vapor, tales 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 que puede obtenerse de 3M.

Revestimiento de liberación

El revestimiento de liberación está dispuesto típicamente en la superficie del laminado múltiple opuesta (es decir, la segunda superficie de la capa que contiene el fármaco) a la membrana de respaldo y proporciona una capa impermeable o protectora extraíble, generalmente pero no necesariamente se hace antiadherente para no adherirse a la capa que contiene el fármaco. El revestimiento de liberación sirve para proteger la capa que contiene el fármaco durante el almacenamiento y el tránsito, y está destinado a eliminarse antes de la aplicación sobre la piel. El revestimiento de liberación puede estar formado por los mismos materiales usados 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, tales como tereftalato de poliéster, poliéster o poliéster aluminizado, politetrafluoroetileno, copolímeros de bloques de poliéter de amida, copolímeros de bloques de polietileno de metacrilato de metilo, 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 semioclusiva que es compatible con el adhesivo farmacéuticamente aceptable presente en la capa de la 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 sobre una película de polipropileno o poliéster. También pueden usarse otros revestimientos de liberación adecuados producidos por otros fabricantes. El revestimiento de liberación puede ser de cualquier grosor conocido en la técnica. Adecuadamente, el revestimiento de liberación tiene un grosor de aproximadamente 0,01 mm a aproximadamente 2 mm.

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

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

La capa que contiene el fármaco

En una modalidad, la capa que contiene el fármaco tiene un grosor de 0,00254 - 2,54 mm (0,1 - 100 mil), más adecuadamente, 0,0254 - 1,27 mm (1 - 50 mil), aún más adecuadamente 0,0508-0,508 mm (2 - 20 mil), y más adecuadamente 0,127-0,508 mm (5 - 20 mil).

La cantidad de oximorfona presente en la capa que contiene el fármaco de los parches de la presente invención dependerá de cuán soluble sea en el adhesivo y los excipientes farmacéuticamente aceptados presentes en esta capa y cuánta

oximorfona se requiere para lograr el efecto terapéutico deseado. La oximorfona está presente en una cantidad de 1 - 10 % p/p en la capa que contiene el fármaco.

En una modalidad, la cantidad de oximorfona presente es de 3 - 10 % p/p en la capa que contiene el fármaco.

Adecuadamente, la cantidad de oximorfona presente es de 4 - 7 % p/p, y aún más adecuadamente de 4 - 6 % p/p, en la capa que contiene el fármaco.

Una sal adecuada de oximorfona farmacéuticamente aceptable 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 ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, fórmico, cítrico o maleico.

Aunque la oximorfona puede estar presente en forma de una sal, una persona experta en la técnica apreciará que la oximorfona debe estar en una forma que tenga un equilibrio lipofílico/hidrofílico adecuado para permitir una buena permeación a través de la piel. En algunas modalidades de la invención, la oximorfona está presente en una forma no salina, es decir, como una base libre.

Adhesivos farmacéuticamente aceptados

El adhesivo sensible a la presión farmacéuticamente aceptable presente en la capa que contiene el fármaco se selecciona tanto en términos de su capacidad para solubilizar la oximorfona como de sus propiedades de adherencia y desprendimiento del adhesivo.

En una modalidad, el adhesivo sensible a la presión tiene una solubilidad de oximorfona en exceso de 2,5 % p/p a temperatura ambiente.

La cantidad total de adhesivo está entre 58 y 99 % p/p de la capa que contiene el fármaco.

Puede usarse cualquier material adhesivo adecuado o combinación de materiales adhesivos. Dichos materiales son adhesivos sensibles a la presión.

Los 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 bloques 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. Los ejemplos de poliácridatos 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, metacrilato de 2-etilbutilo, acrilato de isooctilo, metacrilato de isooctilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, acrilato de decilo, metacrilato de decilo, acrilato de dodecilo, metacrilato de dodecilo, acrilato de tridecilo, metacrilato de tridecilo, acrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo, acrilamida, dimetilacrilamida, acrilonitrilo, acrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de dimetilaminoetilo, acrilato de terc-butilaminoetilo, metacrilato de terc-butilaminoetilo, acrilato de metoxietilo, metacrilato de metoxietilo, 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, segunda edición, páginas 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, Nueva York (1989).

Otros adhesivos útiles sensibles a la presión (PSA) pueden incluir mezclas de diferentes polímeros o mezclas de polímeros tales como el poliisobutileno de caucho sintético (PIB). Los adhesivos PIB normalmente incluyen un agente adhesivo tal como el aceite de polibuteno y resinas tal como el ESCOREZ.RTM. resinas comercializadas por Exxon Chemical. Otros adhesivos útiles sensibles a la presión a base de caucho 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 tales como nitrilo poliacrílico, politetrafluoroetileno, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno y policlorodieno, y otros copolímeros de los mismos. Los polímeros de poliisobutileno están disponibles comercialmente bajo la marca comercial de nombre VISTANEX.RTM. de Exxon Chemical.

Los adhesivos sensibles a la presión a base de silicona también son adecuados para su uso en modalidades adicionales descritas en la presente descripción. Los adhesivos sensibles a la presión a base de silicona adecuados pueden incluir los descritos en Sobieski, y otros, "Silicone Pressure Sensitive Adhesives," Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, segunda edición, páginas 508-517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, Nueva York (1989). A continuación se describen en los siguientes documentos otros adhesivos útiles sensibles a la presión a base de silicona. Patentes de Estados Unidos Números 4,591,622; 4,584,355; 4,585,836; and 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 por Dow Corning Corporation, Medical Products, Midland, Mich. Las siliconas disponibles comercialmente se venden

- bajo la marca comercial de BIO-PSA tales como Bio-PSA 7-4102, 7-4202, 7-4302, 7-4101, 7-4201, 7-4301, 7-4303, 7-4503, 7-4603 por Dow Corning Cooperation. En una modalidad, se prefieren los adhesivos de silicona Bio-PSA compatibles con amina. En una modalidad 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.
- El adhesivo sensible a la presión está presente en una cantidad total en peso entre 58 % y 99 %; entre aproximadamente el 60 % y aproximadamente el 95 % y entre aproximadamente el 70 % y aproximadamente el 90 % de la capa que contiene el fármaco. En una modalidad adicional, la capa adhesiva sensible a la presión es una mezcla de dos o más adhesivos sensibles a la presión.
- En una modalidad, el adhesivo se selecciona de materiales de acrilato/poliacrilato, cauchos y siliconas.
- En una modalidad adicional, el adhesivo se selecciona de materiales de acrilato/poliacrilato y siliconas.
- En otra modalidad 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 solvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo y/o hexano. Como se indicó anteriormente, los ejemplos de dichos adhesivos incluyen aquellos que están comercializados por Dow Corning® bajo la gama de productos BIO-PSA®. Estos adhesivos son compatibles con fármacos que contienen amina y se forman por una reacción de condensación del polidimetilsiloxano bloqueado en el extremo por silanol (PDMS) con una resina de silicato, y la funcionalidad residual del silanol se cubre después con grupos trimetilsiloxi para producir los adhesivos compatibles de aminas químicamente estables.
- Los ejemplos particulares de adhesivos de silicona adecuados incluyen BIO-PSA® 7-4502, 7-4302 y 7-4202 o sus mezclas.
- Adecuadamente, el adhesivo a base de silicona representa 60 - 98 % p/p de la capa que contiene el fármaco. Más adecuadamente, el adhesivo a base de silicona representa 60 - 90 % p/p de la capa que contiene el fármaco. Aún más adecuadamente, el adhesivo a base de silicona representa 60 - 80 % p/p de la capa que contiene el fármaco. Lo más adecuadamente, el adhesivo a base de silicona representa el 70 - 80 % p/p de la capa que contiene el fármaco.
- Adecuadamente, el material de acrilato o poliácrlato es un copolímero de acrilato y/o un acrilato-acetato de vinilo, tales 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® que pueden obtenerse de Henkel.
- En una modalidad particular, el material de acrilato o poliácrlato se selecciona de Duro-Tak 9301®, Duro-Tak 2054®, Duro-Tak 606A® y/o Duro-Tak 202A®.
- En una modalidad adicional, el material de acrilato o poliácrlato es Duro-Tak 9301®.
- La cantidad de material de acrilato o poliácrlato presente puede estar dentro del intervalo de 0 a 98 % p/p de la capa que contiene el fármaco.
- Adecuadamente, el material de acrilato o poliácrlato está presente además del adhesivo de silicona en las cantidades especificadas anteriormente. En dichas modalidades, la cantidad de material de acrilato o poliácrlato presente está dentro del intervalo de 1 - 15 % p/p de la capa que contiene el fármaco. En modalidades adicionales, donde el material de acrilato o poliácrlato está presente además del adhesivo de silicona en las cantidades especificadas anteriormente, la cantidad de material de acrilato o poliácrlato presente está dentro del rango de 3 - 12 % p/p de la capa que contiene el fármaco, o 5 a 12 % p/p de la capa que contiene el fármaco.
- En una modalidad, se añade un solvente volátil adecuado al adhesivo para reducir la viscosidad y ayudar a la solvatación. Los solventes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, alcohol isopropílico, metanol, etanol y acetato de etilo.
- Potenciador de penetración
- La capa que contiene el fármaco comprende además un potenciador de penetración.
- La composición puede comprender uno o más potenciadores de penetración para el suministro transdérmico de fármacos. Los ejemplos de potenciadores de 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; di(ésteres 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); éter monometílico de dietilenglicol; ésteres alquilarílicos de óxido de

polietileno; éteres monometílicos de óxido de polietileno; éteres dimetílicos de óxido de polietileno; dimetilsulfóxido; glicerol; acetato de etilo; éster acetoacético; N-alquilpirrolidona; y terpenos.

5 En una modalidad particular, el potenciador de penetración es ácido oleico, ácido mirístico o ácido oleico 1:1 alcohol oleílico.

10 La capa que contiene el fármaco comprende un potenciador de penetración. En otra modalidad, la composición comprende dos potenciadores de penetración. Adecuadamente, el segundo potenciador de penetración puede ser cualquiera de los potenciadores de penetración descritos aquí anteriormente. Más adecuadamente, el segundo potenciador de penetración es el alcohol oleílico.

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

15 Los potenciadores de penetración aceptados están presentes en una cantidad total en peso entre 2 % y 12 % p/p de la capa que contiene el fármaco, o entre 5 % y 12 % p/p, o entre 7 % y 11 % p/p.

Materiales hidrofílicos

20 En ciertas modalidades, el uso de materiales hidrófilos en la capa que contiene el fármaco puede ayudar a la absorción de la piel del analgésico opioide o la solubilidad del fármaco en el adhesivo. Adecuadamente, el material hidrofílico, y las cantidades en las que se añade, no deben ser tóxicos, ni irritantes, ni alergénicos, y compatibles con el analgésico opioide y los otros excipientes descritos en la presente descripción.

25 En una modalidad, el material hidrofílico tendrá un equilibrio hidrofílico-lipofílico (HLB) mayor de 7. Los ejemplos de materiales hidrofílicos adecuados para su inclusión en la formulación farmacéutica de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, propilenglicol, dipropilenglicol, glicerol, polietilenglicol, ésteres de ácido cítrico de cadena corta solubles en agua, ácido acético, hexilenglicol y alcoholes, que incluyen dioles y polioles.

30 La cantidad de material hidrofílico presente es 0 - 20 % p/p. Adecuadamente, cuando se usa, el material hidrofílico está presente en la capa que contiene el fármaco en una cantidad entre 1,0 % p/p y 20 % p/p.

35 Adecuadamente, el material hidrofílico, 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 hidrofílico es propilenglicol o dipropilenglicol.

40 En una modalidad, el material hidrofílico se incluye en la capa que contiene el fármaco como parte de una mezcla que incluye el analgésico opioide, el adhesivo farmacéuticamente aceptable y un potenciador de penetración.

Modalidades particulares de la capa que contiene el fármaco

45 Lo siguiente representa modalidades particulares de la capa que contiene el fármaco:

50	1.1 Oximorfona	1-10 % p/p
	Adhesivos farmacéuticamente aceptados	58-98 % p/p
	Potenciador de penetración (por ejemplo, ácido oleico, ácido mirístico y/o alcohol oleílico)	2-12 % p/p
	Material hidrofílico (por ejemplo, propilenglicol)	0-20 % p/p
55	1.2 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
	Potenciador de penetración (por ejemplo, ácido oleico, ácido mirístico y/o alcohol oleílico)	2-12 % p/p
	Material hidrofílico (por ejemplo, propilenglicol)	0-10 % p/p
60	1.3 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
65	Potenciador de penetración (por ejemplo, ácido oleico, ácido mirístico y/o alcohol oleílico)	5-12 % p/p

	Material hidrofílico (por ejemplo, propilenglicol)	0-8 % p/p
5	1.4 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
	Potenciador de penetración (por ejemplo, ácido oleico, ácido mirístico y/o alcohol oleílico)	5 - 12 % p/p
10	Material hidrofílico (por ejemplo, propilenglicol)	0 - 8 % p/p

Se proporcionan ejemplos particulares de la capa que contiene el fármaco en el Ejemplo 1 de la presente descripción.

15 Excipientes opcionales adicionales en la capa que contiene el fármaco:

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

20 La capa que contiene el fármaco descrita en la presente descripción comprende opcionalmente uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptados como excipientes. Los ejemplos de tensioactivos que pueden usarse como agentes humectantes en composiciones de la descripción incluyen compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio, dioctilo sulfosuccinato de sodio, éteres alquilfenílicos polioxietileno, por ejemplo nonoxinol 9, nonoxinol 10, y octoxinol 9, poloxámeros (polioxietileno y copolímeros de bloque de polioxipropileno), glicéridos de ácido graso de polioxietileno y aceites, por ejemplo polioxietileno (8) mono- y diglicéridos de caprílico/cáprico (por ejemplo, Labrasol.TM. de Gattefosse), polioxietileno (35) aceite de ricino y polioxietileno (40) aceite de ricino hidrogenado; éteres alquílicos de polioxietileno, por ejemplo éter cetosteárico de polioxietileno (20), ésteres de ácido graso de polioxietileno, por ejemplo estearato de polioxietileno (40), ésteres de polioxietileno y sorbitán, 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.TM. de Gattefosse), laurilsulfato 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 sus mezclas. Dichos 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 aceptados están presentes en una cantidad total en peso de aproximadamente 0,25 - 10 % p/p de la capa que contiene el fármaco.

40 La capa que contiene el fármaco descrita en la presente descripción opcionalmente comprende uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptados (que incluyen antiadherentes y/o deslizantes) como excipientes. Los lubricantes adecuados incluyen, ya sea individualmente o en combinación, behenato de glicerilo (por ejemplo, Compritol.TM. 888); ácido esteárico y sus sales, que incluyen magnesio (estearato de magnesio), estearatos de calcio y sodio; aceites vegetales hidrogenados (por ejemplo, Sterotex.TM.); sílice coloidal; talco; ceras; ácido bórico; benzoato de sodio; acetato de sodio; fumarato de sodio; cloruro de sodio; DL-leucina; PEG (por ejemplo, Carbowax.TM. 4000 y Carbowax.TM 6000); oleato de sodio; laurilsulfato de sodio; y laurilsulfato de magnesio. Dichos 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 aceptados pueden estar presentes en una cantidad total por peso de 0,1 % - 10,0 %.

50 En otra modalidad, la capa que contiene el fármaco descrita en la presente descripción comprende 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 cetílicos de cera, colesterol, glicerina, monoestearato de glicerilo, miristato de isopropilo (IPM), palmitato de isopropilo, lecitina, caproato de alilo, extracto de althea officinalis, alcohol de araquidílico, argobase EUC, butilenglicol, dicaprilato/dicaprato, acacia, alantoína, carragenano, dimeticona cetílica, ciclometicona, succinato dietílico, behenato de dihidroabietilo, adipato de dioctilo, laurato de etilo, palmitato de etilo, estearato de etilo, laurato isoamílico, 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.

60 Si está presente un emoliente, está presente en la capa que contiene el fármaco descrita en la presente descripción en una cantidad de 1 % - 30 % p/p, o 3 % - 25 % p/p, o 5 - 15 % p/p.

65 En una modalidad, la capa que contiene el fármaco descrita en la presente descripción comprende 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 etilendiaminotetracético, selenio, zinc,

lignano, ácido úrico, ácido lipóico y N-acetilcisteína. Un antioxidante, si está presente, está presente en la capa que contiene el fármaco descrita en la presente descripción en una cantidad de menos de aproximadamente 1 % en peso.

5 En una modalidad, la capa que contiene el fármaco descrita en la presente descripción comprende 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, alcohol feniletílico, acetato de fenilmercurio, borato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio, sorbato de potasio, propilparabeno, propionato de sodio o timerosal. El conservante antimicrobiano, si está presente, está presente en una cantidad de
10 aproximadamente 0,1 % a 5 % p/p, o 0,2 % a 3 % p/p, o 0,3 % a 2 % p/p.

15 La capa que contiene el fármaco descrita en la presente descripción comprende 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 aceptados 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 capa que contiene el fármaco en una cantidad total de 1 - 25 % p/p, o 1 - 20 % p/p, o 1 - 15 % p/p, o 1 - 10 % p/p de la capa que contiene el fármaco.

20 En otra modalidad, el propilenglicol o dipropilenglicol está presente en una composición en una cantidad de 1 - 20 % en peso de la capa que contiene el fármaco.

25 La capa que contiene el fármaco descrita en la presente descripción puede comprender opcionalmente uno o más alcoholes. En una modalidad adicional, el alcohol es un alcohol inferior. Como se usa en la presente descripción, el término "alcohol inferior", solo o en combinación, significa una porción de alcohol de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. En una modalidad, el alcohol inferior contiene de uno a cuatro átomos de carbono, y en otra modalidad, el alcohol inferior contiene dos o tres átomos de carbono. Los ejemplos de dichas porciones de alcohol incluyen etanol, etanol USP (es decir, 95 % v/v), n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol y terc-butanol. Como se usa en la presente descripción, el término "etanol" se refiere a C₂H₅OH. Puede usarse como alcohol deshidratado USP, alcohol USP o en cualquier forma común, que incluye en combinación con varias cantidades de agua. Si está
30 presente, el alcohol está presente en una cantidad suficiente para formar una composición que sea adecuada para el contacto con un mamífero.

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

Parches combinados

40 En una modalidad, la capa que contiene el fármaco de las partículas definidas en la presente descripción que contiene la oximorfona también puede combinarse con un segundo agente activo opcional farmacológicamente opioide o no opioide para el tratamiento del dolor y/o abuso de varias drogas, que incluye, por ejemplo, un canabinoide (agonista, antagonista o agonista inverso), bupropión, hidroxibupropión, nicotina, nornicotina, vareniclina, doxepina, paracetamol, aspirina, diclofenaco u otro fármaco 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 varias drogas, dolor, adicción a la cocaína, trastornos alimenticios (por ejemplo, atracones) y depresión resistente al tratamiento descritos en la presente descripción y que
50 comprende la administración transdérmica de oximorfona de una formulación como se define en la presente descripción.

Las composiciones descritas en la presente descripción se usan en una "cantidad farmacológicamente eficaz". Esto significa que la velocidad y el grado de absorción del activo por el sujeto es de manera 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
55 de una serie de variables que incluyen el período de tiempo durante el cual se va a usar la unidad de dosificación individual, la velocidad de flujo del activo de la composición hacia el sujeto, por ejemplo, buprenorfina o un profármaco de buprenorfina, desde la formulación, área superficial del sitio de aplicación, etc.

60 En otra modalidad, una unidad de dosificación única comprende una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad terapéuticamente y/o profilácticamente efectiva de oximorfona. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad terapéutica y/o profilácticamente efectiva" como se usa en la presente descripción se refiere a una cantidad de oximorfona 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 la presente descripción incluye parches
65 individuales.

Se entenderá que una cantidad terapéuticamente y/o profilácticamente efectiva de oximorfona para un sujeto depende, entre otras cosas, del peso corporal del sujeto, así como también de otros factores conocidos por una persona de habilidad ordinaria en la técnica. Un "sujeto" en la presente descripción al que puede administrarse 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 también animales de laboratorio tales como conejillos de indias y primates.

En otra modalidad, las composiciones descritas en la presente descripción son adecuadas para la administración transdérmica. En otra modalidad, 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", "tratar" y "tratamiento" deben entenderse en sentido amplio como una referencia a cualquier respuesta o anticipación a una afección médica en un mamífero, particularmente un ser 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 modalidad, una cantidad terapéuticamente efectiva de oximorfona se administra por vía transdérmica en una formulación como se define en la presente descripción para tratar una afección médica seleccionada del grupo que consiste en: dependencia de opioides, dependencia del alcohol, adicción a varias drogas, 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 profundo y somático 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 zoster (culebrilla), lupus, distrofia simpática refleja, dolores de cabeza (migrañas, tensión y agrupamiento), trastornos temporomandibulares, tales como el síndrome de la articulación temporomandibular, dolor miofacial y trastorno interno de la articulación y enfermedad articular degenerativa, tales como la osteoartritis y la artritis reumatoide.

Los trastornos de alimentación pueden incluir anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno de atracón compulsivo (BED), comer en exceso compulsivamente, trastorno de purga, rumia, diabulimia, conservación de alimentos, trastornos de alimentación no especificados (EDNOS), pica, síndrome de alimentación nocturna y ortorexia nerviosa.

En una modalidad, la composición farmacéutica que comprende oximorfona se administra una vez al día a un sujeto que necesita la misma. En una modalidad adicional, la composición farmacéutica que comprende oximorfona se administra dos veces al día a un sujeto que necesita la misma.

En otra modalidad ilustrativa, un parche transdérmico puede ser uno que sea capaz de controlar la liberación de la oximorfona o los profármacos de lo anterior de manera 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. Dicho parche transdérmico que puede usarse en la práctica de los métodos descritos en la presente descripción puede tomar la forma de un cuerpo oclusivo que tiene una capa de respaldo. En la práctica, el cuerpo oclusivo que incluye los agonistas opioides o agonistas-antagonistas o profármacos de los anteriores se coloca en la piel del sujeto en condiciones adecuadas para suministrar transdérmicamente el compuesto activo al sujeto

50 Preparación de las formulaciones farmacéuticas

Los parches transdérmicos de la presente invención pueden prepararse mediante el uso técnicas convencionales conocidas en la técnica.

55 Los parches transdérmicos que comprenden solo la capa que contiene el fármaco

La capa que contiene el fármaco definida en la presente descripción se prepara adecuadamente mediante la mezcla de todos los componentes juntos. Los componentes individuales pueden mezclarse simplemente mediante la adición de todos los componentes al mismo tiempo en un recipiente de mezcla y luego mezclándolos todos juntos (una mezcla de "un recipiente"). Alternativamente, los componentes pueden añadirse secuencialmente en dos o más etapas o niveles.

Una persona con habilidades ordinarias en la técnica puede determinar fácilmente otras condiciones experimentales requeridas para preparar las formulaciones de la presente invención, tales como tiempos de mezcla, equipos de mezcla, control de temperatura, etc.

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

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

5 Típicamente, la capa que contiene el fármaco se moldea a un grosor húmedo de entre aproximadamente 240 µm a 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 moldeado, las capas se secan. Adecuadamente, la capa que contiene el fármaco se moldea en húmedo sobre un revestimiento de liberación como se define en la presente descripción (por ejemplo, 3M Scotchpak 1022).

EJEMPLOS

15 Ahora se describirán ejemplos de la invención, solo con los objetivos 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 Figura 2 muestra el perfil representativo acumulativo de permeación de la piel humana de la formulación de oximorfona, OM-2014-01-011 (n=3);

20 La Figura 3 muestra los valores de flujo en intervalos 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);

25 La Figura 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 en intervalos de tiempo representativos de la formulación de oximorfona, OM-2014-01-012 (n=4) y OM-2014-01-013 (n=4);

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);

30 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 en intervalos 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);

35 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 representativo acumulativo 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 12 muestra los valores de flujo en intervalos de tiempo representativos de la formulación de oximorfona, OM-2014-01-014 (n=4), diferentes donantes de piel (estudio repetido);

40 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 representativo acumulativo 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);

45 La Figura 15 muestra las estimaciones representativas del 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) y 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).

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).

50 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 (sexo femenino, 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 (sexo femenino, negra, 46 años).

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 (sexo femenino, blanca, 59 años).

55 La Figura 21 muestra el perfil representativo de permeación de la piel humana de las formulaciones de oximorfona, OM-2014-01-047 (n=4).

La Figura 22 muestra el perfil representativo de permeación de la piel humana de las formulaciones de oximorfona, OM-2014-01-048 (n=4).

60 Materiales y procedimientos

Compuestos químicos

65 Los diversos productos químicos usados a lo largo de estos ejemplos son los siguientes:

ES 2 785 549 T3

	Compuesto químico	Fabricante	Núm. de Parte	Núm. de Caso	Núm. de lote
5	Clorhidrato de oximorfona, USP	Mallinckrodt Inc.	079006	357-07-3	1304000913
	Fosfato de potasio, monobásico	Fisher Scientific	BP362-500	7778-77-0	132450
10	Fosfato de potasio dibásico trihidratado	Acros Organics	AC20593-5000	16788-57-1	A0331382
	Propilenglicol, UPS	Spectrum Chemicals	PR130-500mL	57-55-6	2BG0259
	Etanol, prueba 200, USP	Sigma Aldrich	493546-500mL	64-17-5	SHB04820V
15	Alcohol (alcohol etílico) prueba 190 USP	Espectro	ET108	64-17-5, 7732-18-5	2CD0092
	Acetato de etilo, NF	Fisher Scientific	E124-20	141-78-6	134168
20	Ester mirístico de ácido mirístico	MP Biomedicals	0215575591	3234-85-3	155755
	Ácido oleico, NF	Spectrum Chemicals	OL103-1 LTGL	112-80-1	
	Ácido mirístico, reactivo	Spectrum Chemicals	MY110-100GM	544-63-8	WV3017
25	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
30	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
35	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
40	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
45	Polivinilpirrolidona (PVP-K30)	Spectrum Chemicals	P1454	9003-39-8	XQ0602
	Polivinilpirrolidona acetato de vinilo	Sigma Aldrich	190845-250g	25086-89-9	MKBC1985
50	Cloroformo	JT Baker	9182-01	67-66-3	J02B18
	Hidróxido de sodio	JT Baker	3722-01	1310-73-2	J20K52
	Cloruro sódico	Fisher Scientific	M-11624	7647-14-5	102040
55	Acetonitrilo, grado HPLC	Fisher Scientific	A998-4	75-05-8	138059
	Metanol, grado HPLC	Fisher Scientific	A452-4	67-56-1	124875

Suministros

60

Los suministros usados a lo largo de estos ejemplos son los siguientes:

1) Columna XBridge® C18; 5 µm, 4,6 x 250 mm, Waters Corporation, número de parte 186003117, número de serie 0151323062

65

2) Viales transparentes HPLC DP™ con tapas septa de silicona blanca/tef previamente cortadas; 100/paquete, 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

5 Equipos

El equipamiento usado a lo largo de estos ejemplos es el siguiente:

- 1) INST-004 Módulo de separaciones 2695 Alliance, Waters Corporation
- 2) INST-005 2487 Detector de absorbancia de doble longitud de onda, Waters Corporation
- 10 3) INST-006 Calentador de columna, Waters Corporation
- 4) INST-021 Colector de fracciones de Retriever IV, Isco
- 5) INST-025 Colector de fracciones de Retriever IV, Isco
- 6) INST-033 Colector de fracciones de Retriever IV, Isco
- 7) INST-023 Baño de agua caliente, Thermo
- 15 8) INST-027 Baño de agua caliente, Thermo
- 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
- 20 13) INST-032 bomba de 16 canales, Watson Marlow
- 14) INST-034 Bomba de 16 canales, Watson Marlow
- 15) INST-064 Dermatoma delgado modelo S, Integra Life Sciences
- 16) INST-072 Balanza, Sartorius
- 17) INST-078 Bomba, KNF Laboport
- 25 18) INST-083 Micrómetro de resorte de pinza, Mitutoyo Corporation
- 19) INST-088 Sistema DIAMOND™ UV/UF NANOpure®, Barnstead International
- 20) INST-116 Medidor de pH AB15, Fisher Scientific

Preparación de opioides

30

La base de oximorfona se obtuvo del clorhidrato de oximorfona comercial mediante la reacción de una solución acuosa del clorhidrato de oximorfona con una solución acuosa de hidróxido de sodio. El precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó dos veces con agua y se secó durante toda la noche bajo alto vacío.

35 Fluidos receptores

40

El tampón de fosfato isotónico pH 6,3 se preparó mediante la combinación de 1600 ml de una solución monobásica de fosfato de potasio 0,067 M con 400 ml de una solución de fosfato de potasio dibásico trihidratado 0,13 M. Después se añadieron 4,4 g/l de cloruro de sodio al tampón. 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 tampón de fosfato se filtró (filtro de membrana de nylon de 0,2 µm) y se colocó en una botella de vidrio de 2 l.

45

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 receptora se filtró después (filtro de membrana de nylon de 0,2 µm) y se colocó en una botella de vidrio de 2 l.

Preparación de la piel

50

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

Estudios de permeación

55

Para los estudios de permeación de la piel se usó un sistema de celdas de difusión de flujo continuo PermeGear (In-Line, Hellertown, PA) con soportes. Se usó el siguiente protocolo:

60

Las celdas de difusión se mantuvieron a 32 °C con un baño de agua caliente circulante. El disco circular del sistema de suministro transdérmico 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 la 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 suministro transdérmico de fármacos. El área de permeación de la piel fue de 0,95 cm². Las celdas de difusión permanecieron descubiertas para simular las condiciones clínicas durante la duración del estudio. Los datos se recogieron de un único donante de piel humana con 3-4 celdas de difusión por formulación.

65

La solución receptora era inicialmente un tampón de fosfato isotónico de pH 6,3 pero después se cambió a etanol acuoso al 10 %. La velocidad de flujo se estableció en ~1,1 mU/h para ayudar a mantener las condiciones de la piel.

Las muestras se recogieron en viales de centelleo a las 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 parches.

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

Dosis de administración

10 Un disco circular de 0,95 cm² se cortó del respectivo sistema de suministro transdérmico de fármacos para adaptarse al área de difusión en línea. Se colocó un disco circular de 0,95 cm² del sistema de suministro transdérmico de fármacos sobre la piel y se presionó hacia abajo para garantizar un contacto seguro con la piel. Una vez que las celdas se equilibraron, el estudio se inició al encender el colector de fracciones y coleccionar las fracciones para los incrementos de tiempo respectivos.

15 Métodos analíticos

La cuantificación de oximorfona se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Brevemente, 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 de solvente que consiste en 35 % de A) acetonitrilo y 65 % de B) tampón de fosfato, pH 8,0 se ejecutó a través de una columna C₁₈ Waters XBridge® de 5 µm, 4,6 x 250 mm a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min. Se inyectaron en la columna de HPLC 50 µl de las muestras de difusión y 20 µl para las muestras de piel. El límite de detección fue de 0,043 µg/ml. Las muestras se analizaron el día de la recolección o el día siguiente.

25 Ejemplo 1 - Capa de opioides

Preparación típica de formulaciones de oximorfona

30 La siguiente serie de etapas 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 en dependencia 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 añadir 100 g de ácido oleico, NF al recipiente (10 % p/p).
- 35 3. Pipetear 60 ml de etanol (prueba 200) en el recipiente.
4. Pipetear 260 ml de acetato de etilo en el recipiente.
5. Comenzar a mezclar y homogeneizar hasta que oximorfona se disuelva por completo.
6. Añadir 242,1 g de Duro-Tak® 9301 (contenido no volátil (NVC = 41,3 %) (10 % p/p).
7. Añadir 1219,5 kg de Dow® BIO-PSA 7-4302 (contenido no volátil (NVC = 61,5 %) (75 % p/p)
- 40 8. Homogeneizar hasta lograr una solución viscosa homogénea.
9. Excluir a 20 mil de grosor húmedo sobre el revestimiento de liberación 3M™ Scotchpak™ 1022 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 de liberación Scotchpak™ 1022 de 3M™ y volver a enrollar para obtener el conjunto completo del parche.
- 45 12. Almacenar en desecado hasta que esté listo para su uso.

Formulaciones de oximorfona

50 La composición de formulaciones ilustrativas de oximorfona se resume más abajo. Las formulaciones se prepararon en una escala de 1 gramo. La incorporación del solvente, etanol y acetato de etilo se añadió para mejorar la solubilidad y la mezcla de excipientes sólidos. Los ejemplos que están dentro del alcance de las reivindicaciones comprenden:

- la oximorfona está presente en una cantidad de 1 - 10 % p/p en la capa que contiene el fármaco;
- el potenciador de penetración está presente en una cantidad de 2 - 12 % p/p de la capa que contiene el fármaco;
- 55 - la cantidad total de adhesivo constituirá entre 58 y 99 % p/p de la capa que contiene el fármaco; y
- la capa que contiene el fármaco tiene una primera superficie que contacta una membrana de respaldo y una segunda superficie opuesta que contacta la piel durante su uso.

60	OM-2014-01-001	OM-2014-01-002
	3 % de Oximorfona	3 % de Oximorfona
	97 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4502	97 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302 (compatible con amina)
65	100 µl de Etanol	100 µl de Etanol

ES 2 785 549 T3

OM-2014-01-003	OM-2014-01-004
8 % de Oximorfona	3 % de Oximorfona
92 % de acrílico Duro-Tak® 2054 (grupo funcional -COOH)	97 % de acrílico Duro-Tak® 4098 (grupo no funcional)
100 µl de Etanol	100 µl de Etanol
OM-2014-01-005	OM-2014-01-006
3 % de Oximorfona	6 % de Oximorfona
97 % de Poliisobutileno [PIB] Duro-Tak® 608A	94 % de Acrílico Duro-Tak® 202A (grupo funcional -OH)
100 µl de Etanol	100 µl de Etanol
OM-2014-01-007	OM-2014-01-008
5 % de Oximorfona	5 % de Oximorfona
95 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302/Duro-Tak® 2054	89 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302/Duro-Tak® 2054
Acrílico (80:20)	Acrílico (80:20)
150 µl de Etanol	6 % de Ácido láctico
	150 µl de Etanol
OM-2014-01-009	OM-2014-01-010
5 % de Oximorfona	5 % de Oximorfona
5 % de Polivinilpirrolidona [PVP-K30] (MW 30 000)	5 % de Polivinilpirrolidona [PVP-K30] (MW 30 000)
5 % de Acetato de vinilo de polivinilpirrolidona [PVP-VA]	5 % de Acetato de vinilo de polivinilpirrolidona [PVP-VA]
7,5 % de Ácido mirístico	5 % de Ácido mirístico
70,5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302:BIO-PSA 7-4202 (75:25)	7,5 % Miristato de miristilo
7 % Duro-Tak® 9301	65,5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302:BIO-PSA 7-4202 (75:25)
60 µl de Etanol	7 % Duro-Tak® 9301
260 µl de Acetato de etilo	60 µl de Etanol
	260 µl de Acetato de etilo
OM-2014-01-011	OM-2014-01-012
5 % de Oximorfona	5 % de Oximorfona
2,5 % de Polivinilpirrolidona [PVP-K30] (MW 30,000)	2,5 % de Polivinilpirrolidona [PVP-K30] (MW 30,000)
2,5 % de Acetato de vinilo de polivinilpirrolidona [PVP-VA]	2,5 % de Acetato de vinilo de polivinilpirrolidona [PVP-VA]
7,5 % de Ácido oleico	7,5 % de Ácido oleico
10 % de Propilenglicol	5 % de Propilenglicol
65,5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302:BIO-PSA 7-4202 (75:25)	70,5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302:BIO-PSA 7-4202 (75:25)
7 % Duro-Tak® 9301	7 % Duro-Tak® 9301
60 µl de Etanol	60 µl de Etanol
260 µl de Acetato de etilo	260 µl de Acetato de etilo

ES 2 785 549 T3

OM-2014-01-013	OM-2014-01-014
5 % de Oximorfona	5 % de Oximorfona
2,5 % de Polivinilpirrolidona [PVP-K30] (MW 30,000)	7,5 % de Ácido oleico
2,5 % de Acetato de vinilo de polivinilpirrolidona [PVP-VA]	87,5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302
7,5 % de Ácido mirístico	60 µl de Etanol
5 % de Propilenglicol	260 µl de Acetato de etilo
70,5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302:BIO-PSA 7-4202 (75:25)	
7 % Duro-rak® 9301	
60 µl de Etanol	
260 µl de Acetato de etilo	
OM-2014-01-015	OM-2014-01-016
5 % de Oximorfona	5 % de Oximorfona
5 % de Polivinilpirrolidona [PVP-K30] (MW 30 000)	5 % de Polivinilpirrolidona [PVP-K30] (MW 30 000)
7,5 % de Ácido oleico	7,5 % de Ácido oleico
82,5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302	7,5 % de Propilenglicol
60 µl de Etanol	75 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302
260 µl de Acetato de etilo	60 µl de Etanol
	200 µl de Acetato de etilo
OM-2014-01-017	OM-2014-01-018
5 % de Oximorfona	5 % de Oximorfona
5 % de Acetato de vinilo de polivinilpirrolidona [PVP-VA]	2,5 % de Polivinilpirrolidona [PVP-K30] (MW 30,000)
7,5 % de Ácido oleico	2,5 % de Acetato de vinilo de polivinilpirrolidona [PVP-VA]
7,5 % de Propilenglicol	5 % de Ácido oleico
75 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302	7,5 % de Propilenglicol
60 µl de Etanol	77,5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302
200 µl de Acetato de etilo	60 µl de Etanol
	200 µl de Acetato de etilo
OM-2014-01-019	OM-2014-01-020
5 % de Oximorfona	5 % de Oximorfona
2,5 % de Polivinilpirrolidona [PVP-K30] (MW 30,000)	7,5 % de Ácido oleico
2,5 % de Acetato de vinilo de polivinilpirrolidona [PVP-VA]	87,5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302
5 % de Ácido oleico	50 µl de Etanol
7,5 % de Propilenglicol	150 µl de Acetato de etilo
67,5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302:BIO-PSA 7-4202 (75:25)	
10 % Duro-Tak® 9301	
60 µl de Etanol	

ES 2 785 549 T3

200 µl de Acetato de etilo	
OM-2014-01-021	OM-2014-01-022
5 % de Oximorfona	5 % de Oximorfona
7,5 % de Ácido oleico	7,5 % de Ácido oleico
2,5 % de Propilenglicol	77,5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302
75 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302	10 % Duro-Tak® 9301
10 % Duro-Tak® 9301	60 µl de Etanol
50 µl de Etanol	200 µl de Acetato de etilo
150 µl de Acetato de etilo	
OM-2014-01-023	OM-2014-01-024
5 % de Oximorfona	3,5 % de Oximorfona
7,5 % de Ácido oleico	7,5 % de Ácido oleico
2,5 % de Propilenglicol	77,5 % Dow Corning BIO-PSA 7-4302
77,5 % Dow Corning® BIO-PSA 7-4302	11,5 % Duro-tak 9301
10 % Duro-Tak® 9301	60 µl de Etanol
60 µl de Etanol	200 µl de Acetato de etilo
200 µl de Acetato de etilo	
OM-2014-01-025	OM-2014-01-028
5 % de Oximorfona	5 % de Oximorfona
8,5 % de Ácido mirístico	10 % de Ácido oleico
76,5 % Dow Corning BIO-PSA 7-4302	75 % Dow Corning BIO-PSA 7-4302
10 % Duro-tak 9301	10 % Duro-tak 9301
60 µl de Etanol	60 µl de Etanol
200 µl de Acetato de etilo	260 µl de Acetato de etilo
OM-2014-01-030	OM-2014-01-043
5 % de Oximorfona	5 % de Oximorfona
10 % de Ácido oleico	7,5 % de Alcohol oleílico
75 % Dow Corning BIO-PSA 7-4302	5 % PVP K30
10 % Duro-tak 9301	82,5 % Duro-Tak 4098
155 µl de Etanol	400 µl de Etanol
155 µl de Acetato de etilo	100 µl EtOAc
OM-2014-01-046	OM-2014-01-047
5 % de Oximorfona	5 % de Oximorfona
10 % (ácido oleico:alcohol 1:1)	10 % (oleato de etilo:alcohol oleílico 1:1)
5 % PVP-K30	5 % PVP-K30
80 % Duro-tak 4098	80 % Duro-tak 4098
OM-2014-01-048	
5 % de Oximorfona	
10 % (oleato de oleilo:alcohol oleílico 1:1)	

5 % PVP-K30	
80 % Duro-tak 4098	

5

Datos de prueba de formulación de oximorfona

La Figura 1 y la Tabla 1 más abajo proporcionan datos de permeación de la formulación de oximorfona OM-2014-01-011 (n=3) con la solución receptora tampón de fosfato isotónico de pH 6,3.

10

Tabla 1. Datos de permeación de la formulación de oximorfona OM-2014-01-011 (n=3) con la solución receptora tampón de fosfato isotónico de pH 6,3*

15

Compuesto	concentración de la piel en 72 h ($\mu\text{mol/g}$)	cantidad acumulada en 72 h (μg)	Flujo ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
OM-2014-01-011	$2,2 \pm 0,2$	$544,3 \pm 113,8$	$7,6 \pm 2,0$
* Se eliminó una celda del conjunto de datos (valor atípico)			

20

La Figura 2 muestra el perfil representativo acumulativo de permeación de 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).

25

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 de 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 la OM-2014-01-012 y la OM-2014-01-013.

30

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

35

Compuesto	concentración de la piel en 72 h ($\mu\text{mol/g}$)	cantidad acumulada en 72 h (μg)	Flujo ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
OM-2014-01-012	ND	$88,0 \pm 18,9$	$1,2 \pm 0,3$
OM-2014-01-013	ND	$95,2 \pm 39,4$	$1,3 \pm 0,7$
ND=no determinado			

40

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 la matriz no uniforme cuando se moldearon en el revestimiento de liberación y secado. Las formulaciones OM-2014-01-014 y OM-2014-01-015 tuvieron una apariencia más blanca que otras formulaciones cuando se prepararon los moldes mezclados y uniformes; sin embargo, tras la observación después del secado, no se observaron partículas sólidas. La adición de Duro-Tak® 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.

50

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 solución receptora de etanol acuoso al 10 %

55

Compuesto	concentración de la piel en 72 h ($\mu\text{mol/g}$)	cantidad acumulada en 72 h (μg)	Flujo ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
OM-2014-01-014	$22,7 \pm 8,8$	$263,5 \pm 82,8$	$3,7 \pm 1,3$
OM-2014-01-015	$7,5 \pm 1,1$	$147,4 \pm 19,8$	$2,1 \pm 0,4$
OM-2014-01-019	$14,2 \pm 5,0$	$355,2 \pm 47,2$	$4,9 \pm 0,8$

60

Según 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 comparado 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.

65

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 receptora de etanol acuoso al 10 % (repetir el estudio)

Compuesto	concentración de la piel en 72 h ($\mu\text{mol/g}$)	cantidad acumulada en 72 h (μg)	Flujo ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
OM-2014-01-014	18,2 \pm 4,8	307,0 \pm 42,5	4,3 \pm 1,0

5

Las formulaciones OM-2014-01-020, OM-2014-01-021, OM-2014-01-022 y OM-2014-01-023 se prepararon para investigar pequeñas diferencias en las cantidades de etanol y acetato de etilo adicionales así como también 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 añadió una cantidad mínima. Ambas formulaciones se moldearon con un grosor húmedo de 15 mil comparado con el grosor húmedo de 20 mil de todas las formulaciones anteriores y las formulaciones, OM-2014-01-022 y OM-2014-01-023. La formulación de OM-2014-01-022 mostró los mejores resultados, con un flujo promedio de 3,1 \pm 1,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Esta formulación que contiene 10 % de Duro-Tak® 9301 proporcionará un mejor desgaste durante la terapia y, por lo tanto, se seleccionó para estudios adicionales junto con OM-2014-01-014 para el flujo y con la plataforma de 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.

15

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 la solución receptora de etanol acuoso al 10 %

Compuesto	concentración de la piel en 72 h ($\mu\text{mol/g}$)	Cantidad acumulada en 72 h ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	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

20

25

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 mayor 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 evaluaron tres ácidos (ácido láctico (PM: 90,08, ácido mirístico (PM: 228,38) y ácido oleico (PM: 282,47)) para la permeación y la mejora de la solubilidad. El ácido oleico, el ácido más hidrofóbico evaluado, se disolvió casi inmediatamente al 5 % p/p de OXY durante la preparación de la formulación y proporcionó una mejora para obtener la velocidad de permeación deseada. 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 tales como OM-2014-01-014 u OM-2014-01-022 proporciona características de desgaste preferidas, así como también velocidades de suministro.

40

Para la oximorfona, el valor de flujo terapéutico requerido es 3,97 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ por 42 cm^2 sistema de suministro transdérmico de fármacos (ver la Tabla 6 más abajo). 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). En base a estos resultados, un sistema de suministro transdérmico de fármacos 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 .

45

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

50

Se seleccionaron incrementos de tiempo de 8 h durante 72 h de duración para la evaluación inicial. Los incrementos de tiempo como se describe en la propuesta se usarán para completar los estudios de permeación in vitro con la(s) formulación(es) optimizada(s).

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 transcurso del primer efecto (mg/día)	69,6	4,0	64,0	10,9
Tamaño del parche	140	42	140	40

60

65

Flujo requerido* ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	20,7	3,97	19,0	11,4
---	------	------	------	------

*El flujo requerido se obtuvo de la siguiente ecuación basada en la dosis diaria, la biodisponibilidad y el tamaño teórico del parche

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

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

$$\text{Flujo requerido de oximorfona} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2 \cdot \text{h}} \right) = 3,97 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2 \cdot \text{h}}$$

Formulaciones potenciadoras de doble penetración

Se investigaron las 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 de doble penetración incluyen OM-01-043; OM-01-046; OM-01-047 y OM-01-048.

Todas las formulaciones anteriores fueron moldeadas y los valores de flujo se determinaron 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 comparado con las otras formulaciones ejemplificadas.

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

Compuesto	Flujo ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) (CERDO)	Flujo ($\text{ng}/\text{cm}^2/\text{h}$) (humano)		
OM-2014-01-043	4,2 ± 1,11	n/a		
OM-2014-01-046	6,09 ± 1,60	4,67 (65/b/f)	4,32 (46/n/f)	4,37 (59/b/f)
OM-2014-01-047	6,05 ± 1,12	n/a		
OM-2014-01-048	5,77 ± 1,10	n/a		

La formulación (OM-01-046) se probó subsecuentemente en tres tipos diferentes de piel humana. Se usaron tres pieles de donantes humanos. Todos los donantes de piel eran mujeres.

El donante de piel uno era blanco; de 65 años de edad. Se determinó que el flujo era de 4,67 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Los resultados se muestran en la Figura 18.

El donante de piel dos era negro de 46 años de edad. Se determinó que el flujo era de 4,32 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Los resultados se muestran en la Figura 19.

El donante de piel tres era blanco, de 59 años de edad. Se determinó que el flujo era 4,37 $\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Los resultados se muestran en la Figura 20.

Debemos 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.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un parche transdérmico que tiene una capa que contiene el fármaco que comprende oximorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un potenciador de penetración y un adhesivo sensible a la presión farmacéuticamente aceptable, en donde:
 - la oximorfona está presente en una cantidad de 1 - 10 % p/p en la capa que contiene el fármaco;
 - el potenciador de penetración está presente en una cantidad de 2 - 12 % p/p de la capa que contiene el fármaco;
 - la cantidad total de adhesivo constituirá entre 58 y 99 % p/p de la capa que contiene el fármaco; y
 - 10 - la capa que contiene el fármaco tiene una primera superficie que contacta con una membrana de respaldo y una segunda superficie opuesta que contacta la piel durante su uso.
2. Un parche transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la oximorfona está presente en una cantidad de 4 - 7 % p/p en la capa que contiene el fármaco.
- 15 3. Un parche transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la oximorfona está presente en una forma no salina, por ejemplo, como una base libre.
4. Un parche transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el adhesivo se selecciona de materiales de acrilato/poliacrilato, cauchos y siliconas o sus mezclas.
- 20 5. Un parche transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el adhesivo es una mezcla de un adhesivo de acrilato/poliacrilato y un adhesivo de silicona.
6. Un parche transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el potenciador de penetración es ácido oleico u oleato de etilo.
- 25 7. Un parche transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la capa que contiene el fármaco comprende un segundo potenciador de penetración.
- 30 8. Un parche transdérmico de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el segundo potenciador de penetración es alcohol oleílico.
9. Un parche transdérmico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en terapia.
- 35 10. Un parche transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en dependencia de opioides, dependencia del alcohol, adicción a varias drogas, dolor, adicción a la cocaína, trastornos alimentarios (por ejemplo, atracones) y depresión resistente al tratamiento.

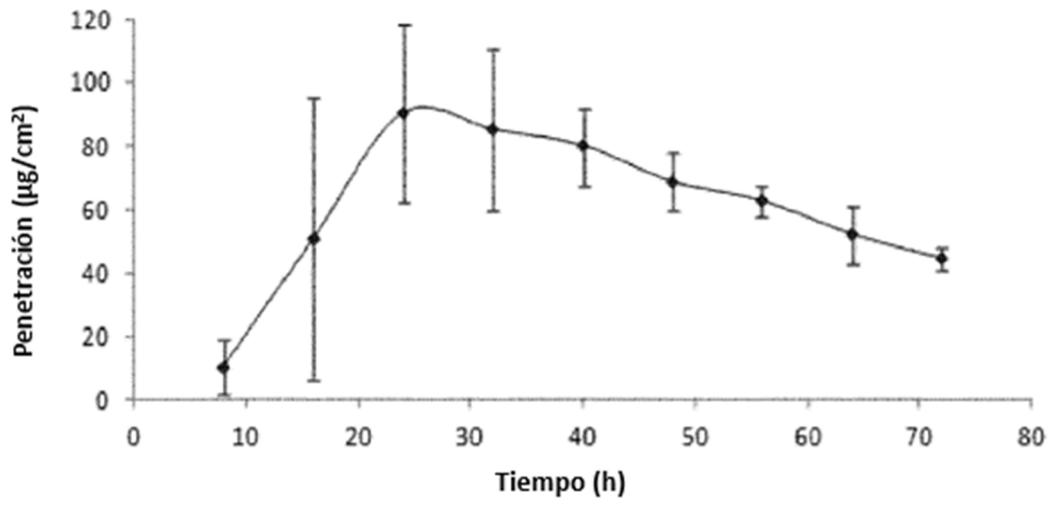


Figura 1

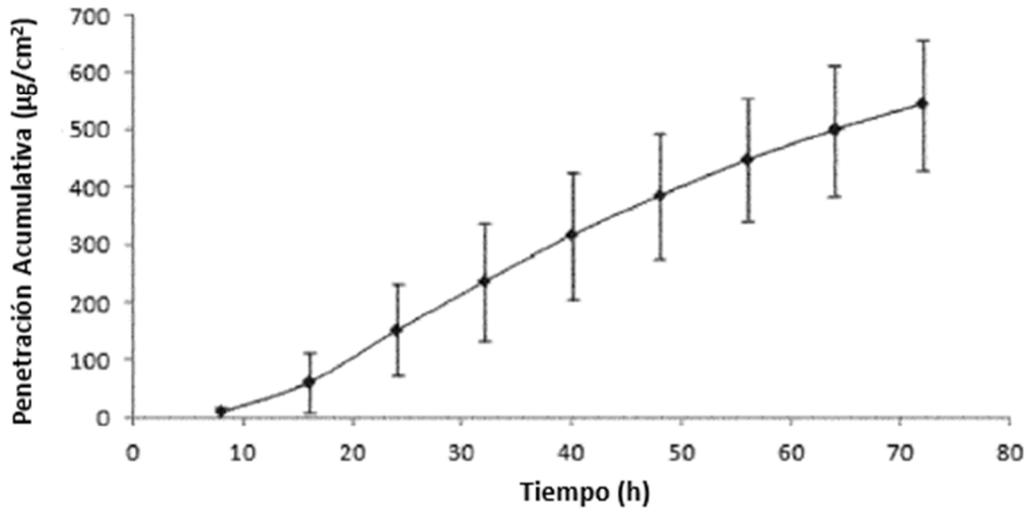


Figura 2

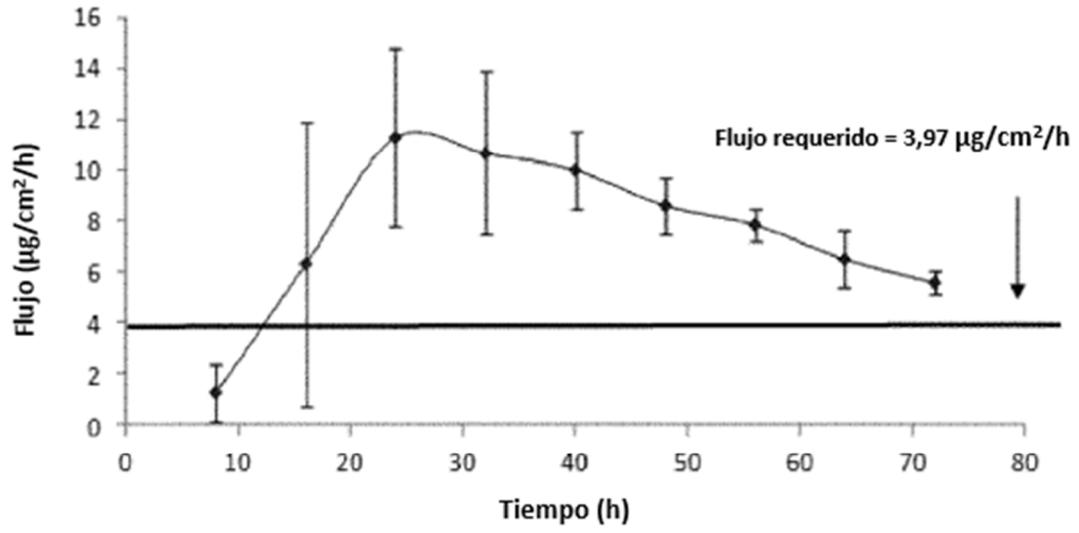


Figura 3

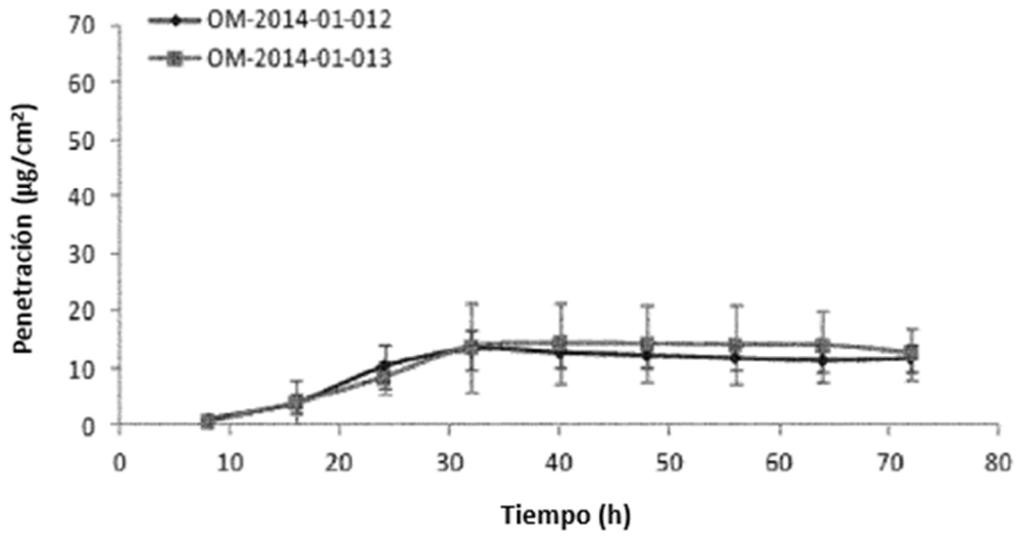


Figura 4

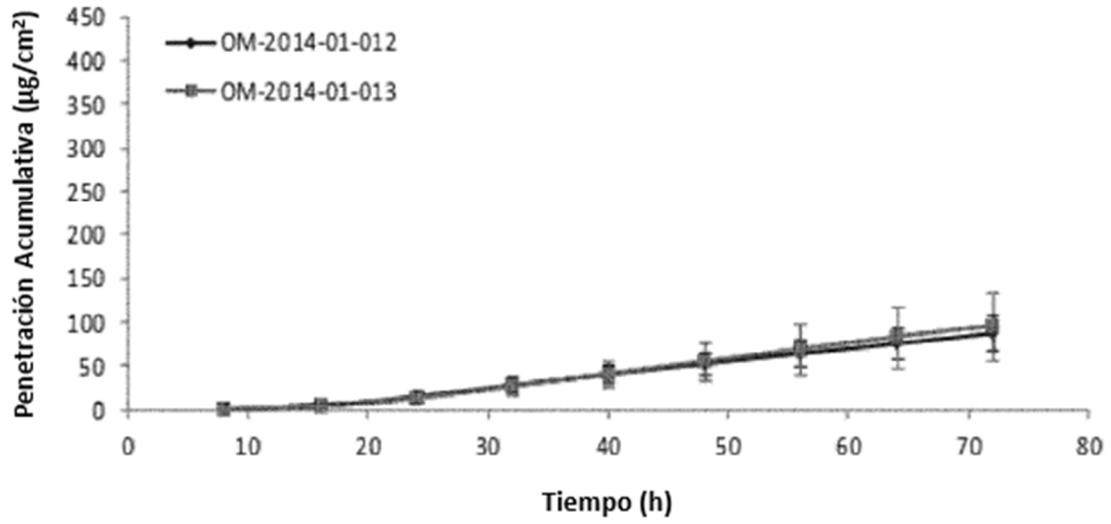


Figura 5

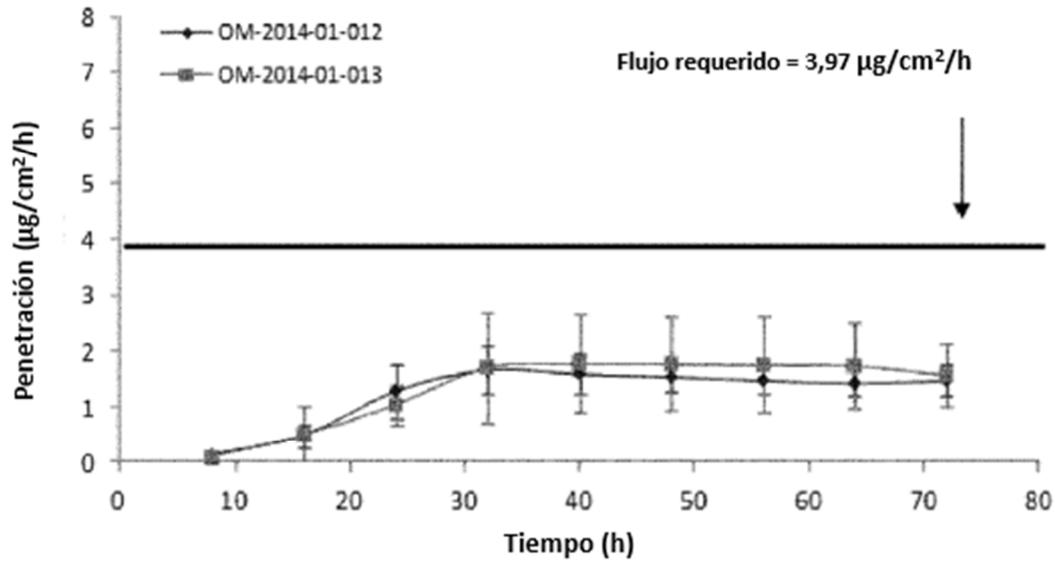


Figura 6

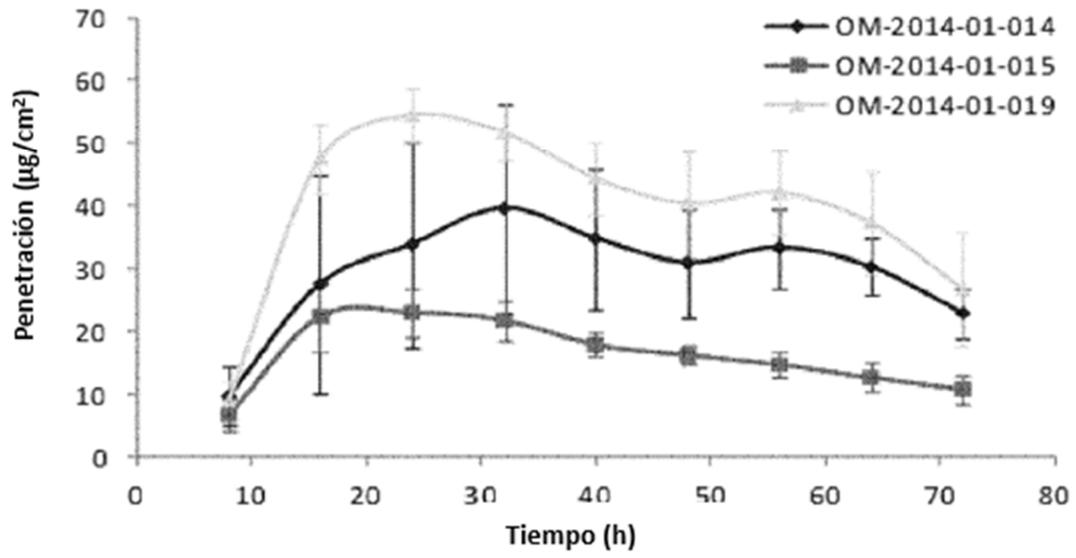


Figura 7

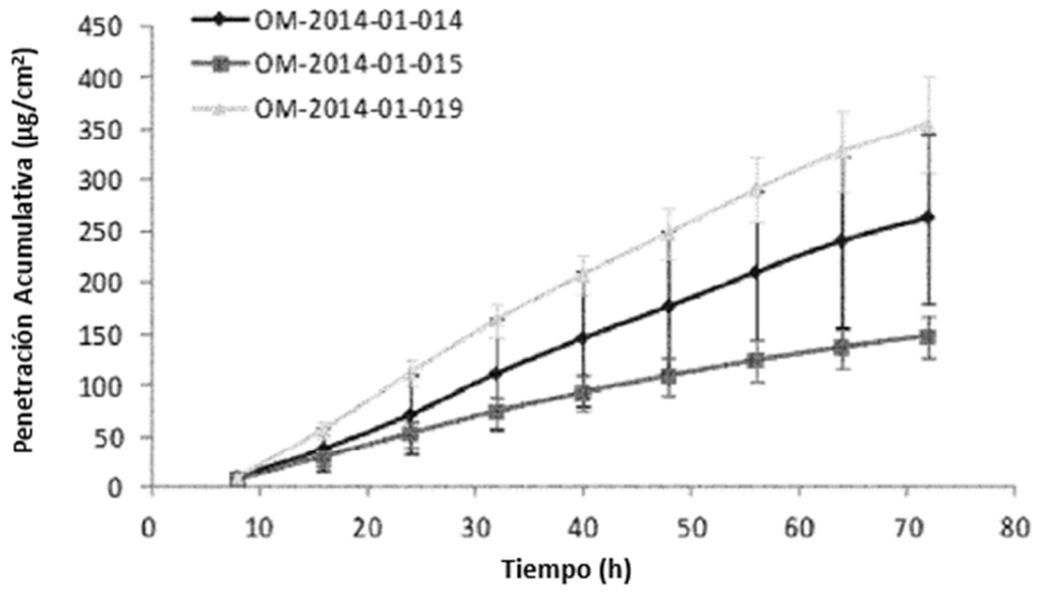


Figura 8

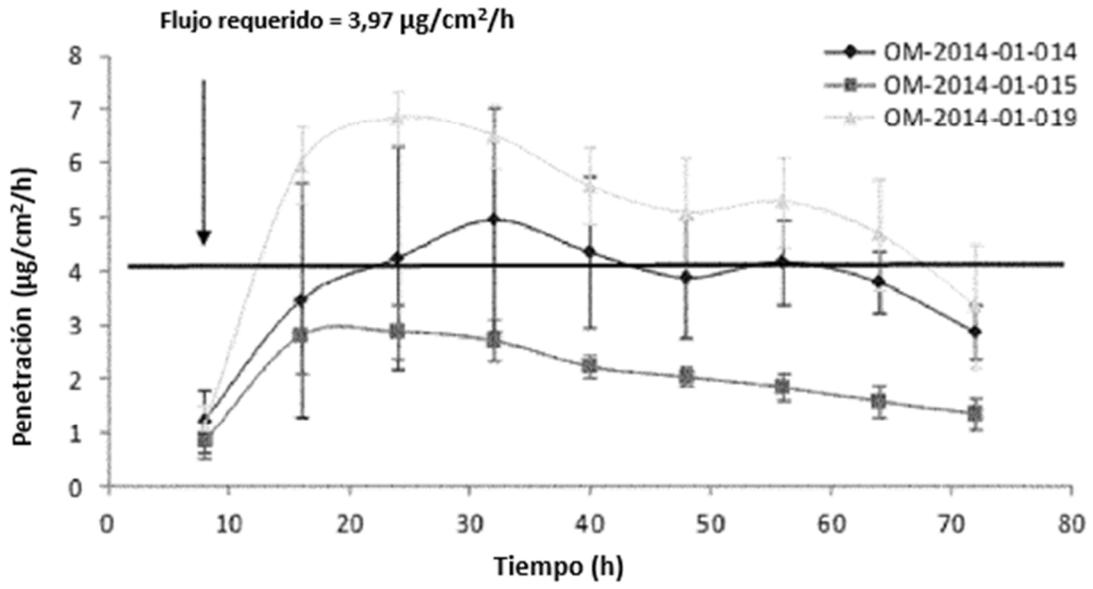


Figura 9

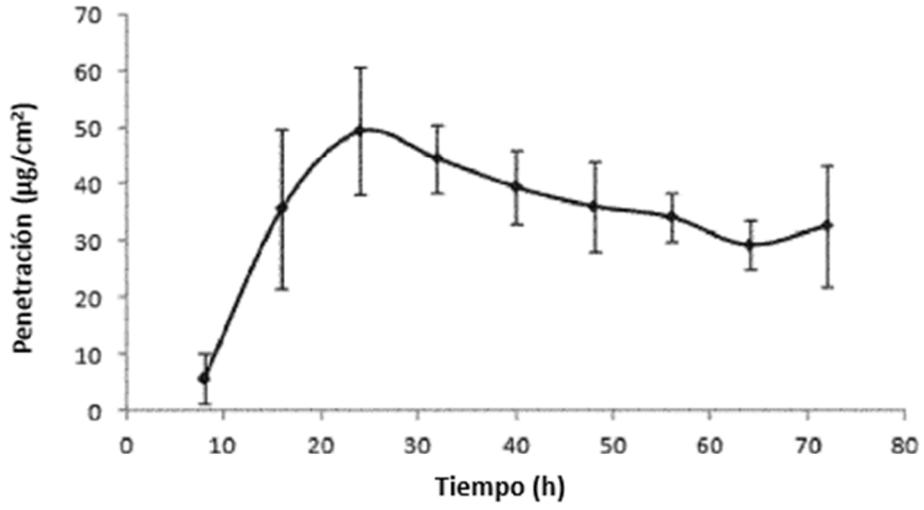


Figura 10

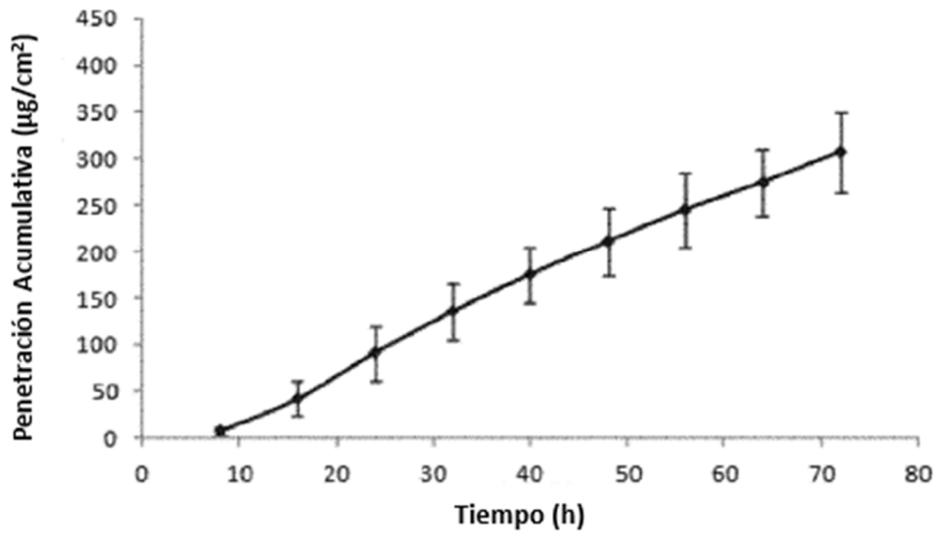


Figura 11

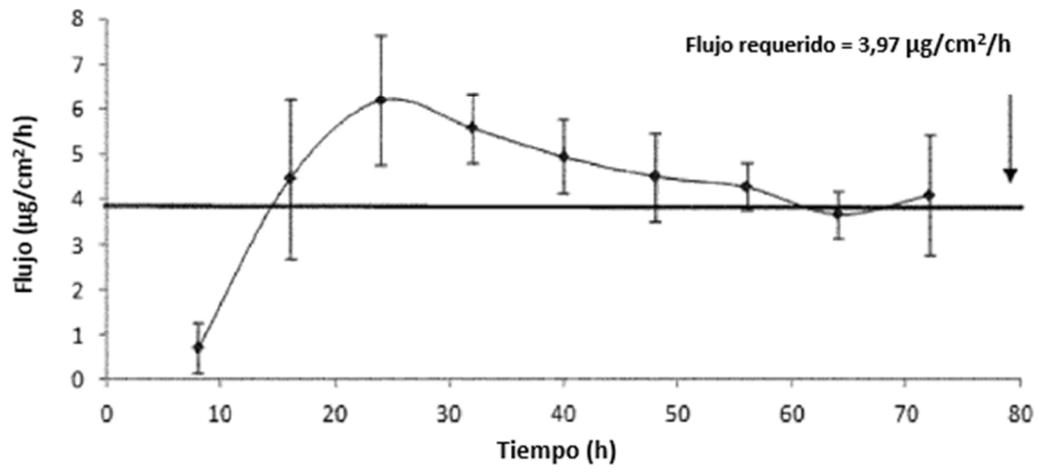


Figura 12

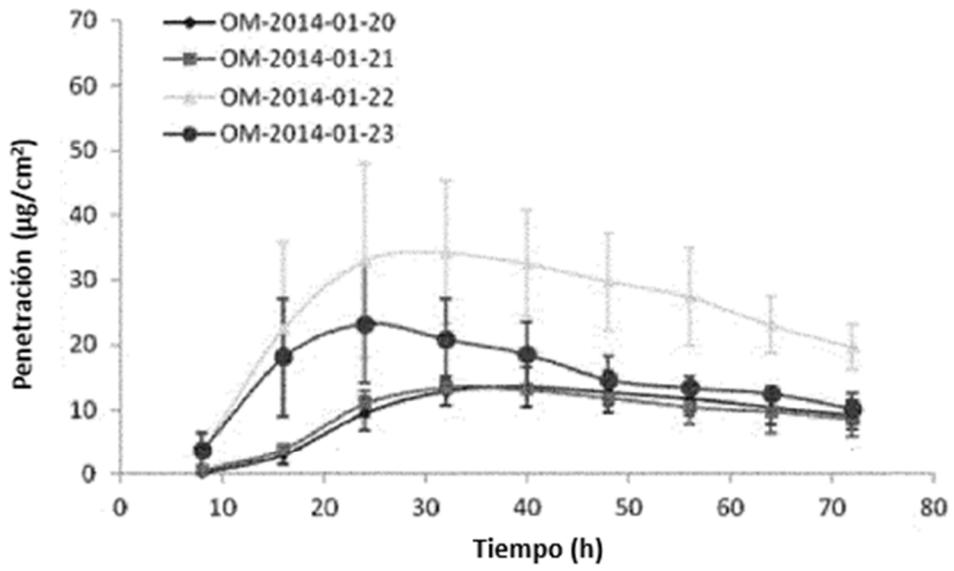


Figura 13

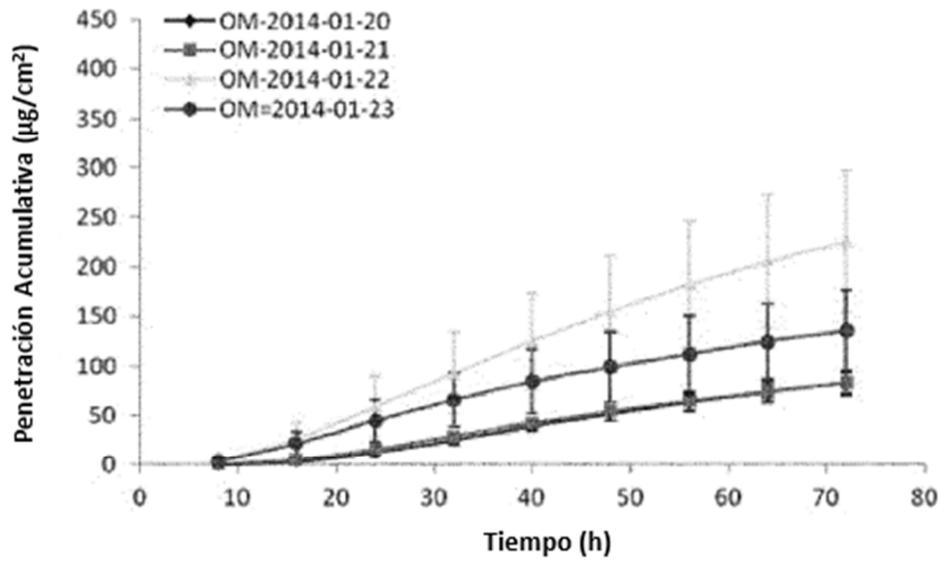


Figura 14

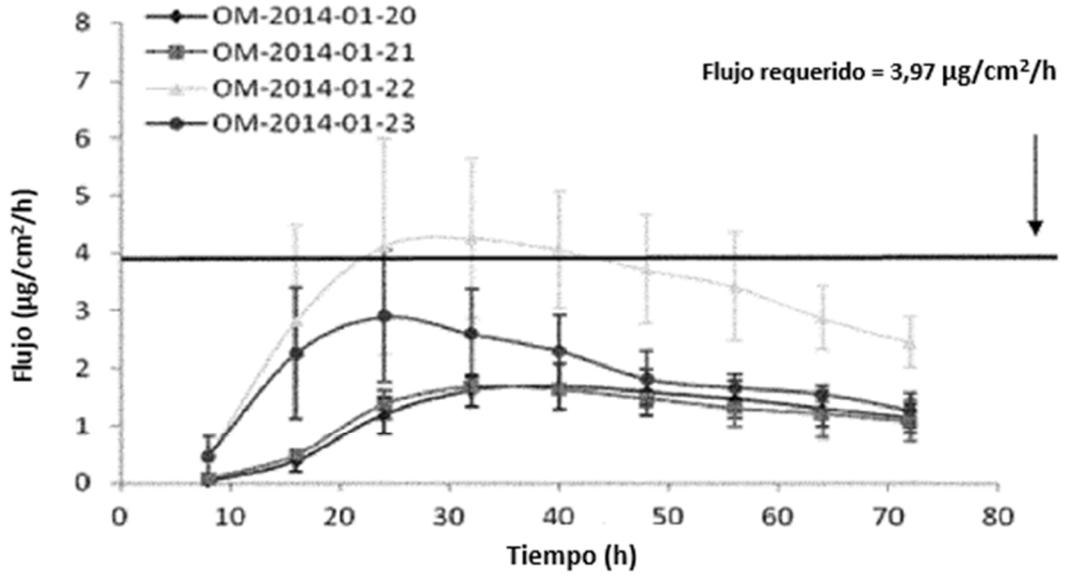


Figura 15

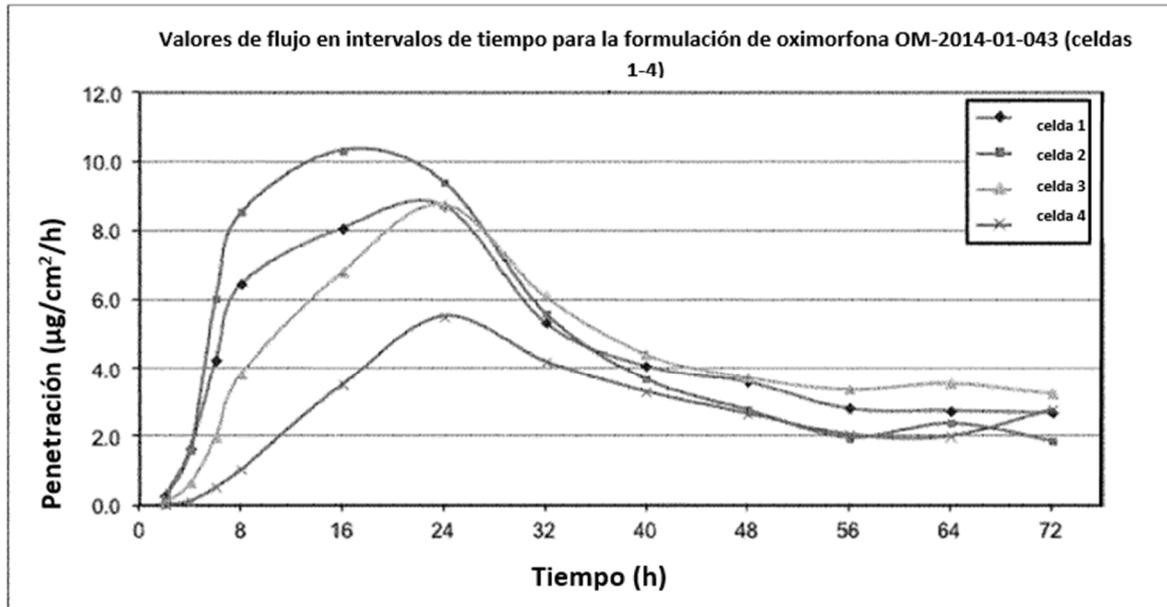


Figura 16

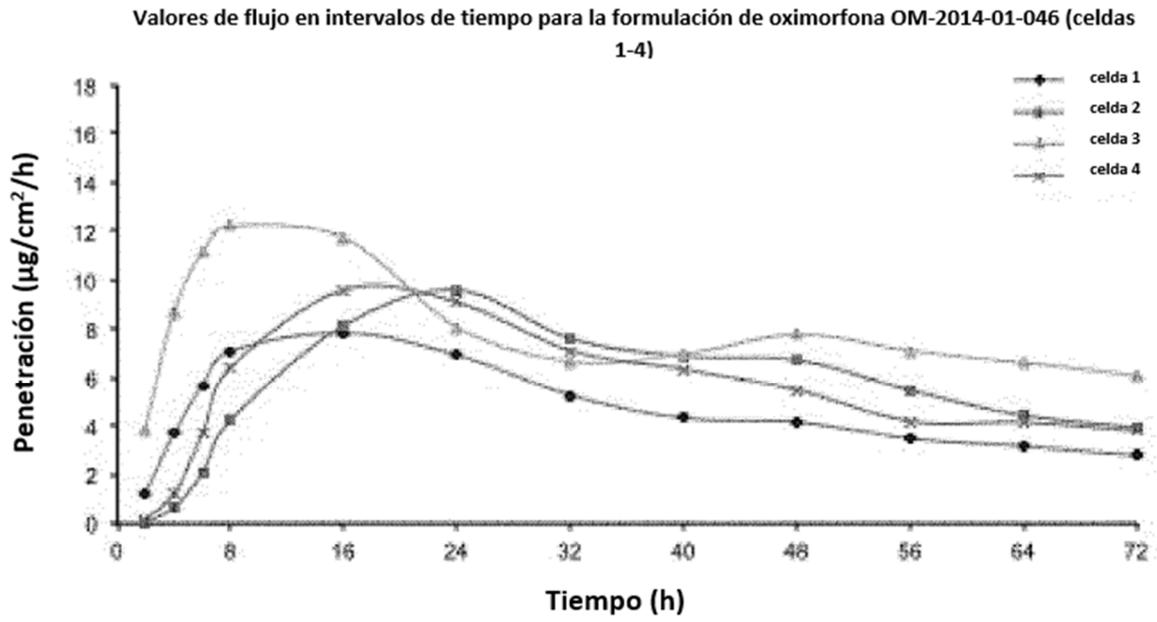


Figura 17

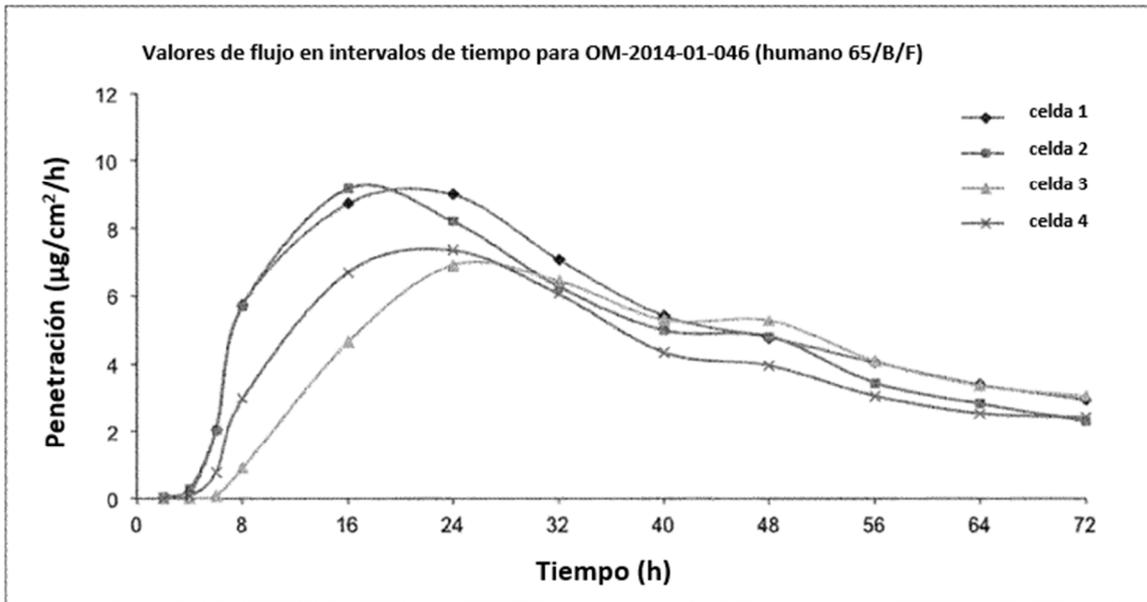


Figura 18

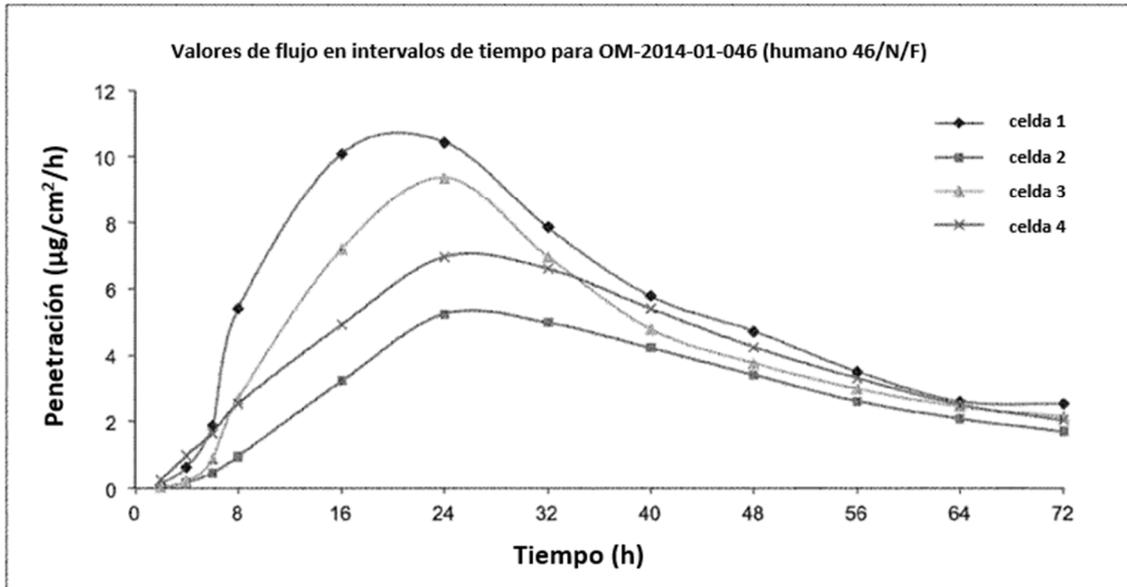


Figura 19

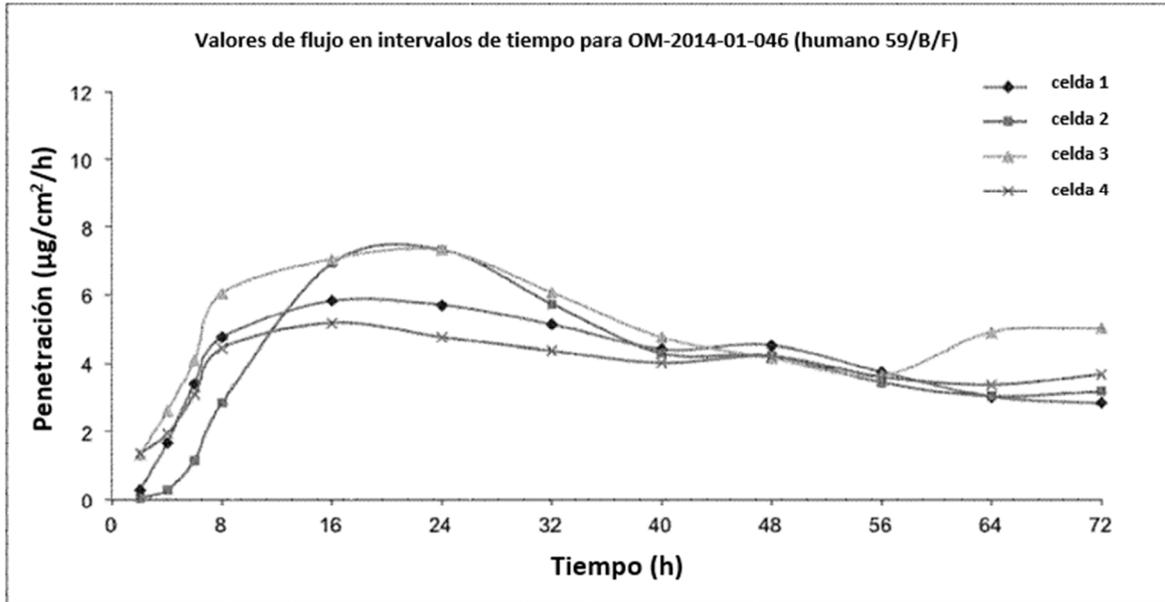


Figura 20

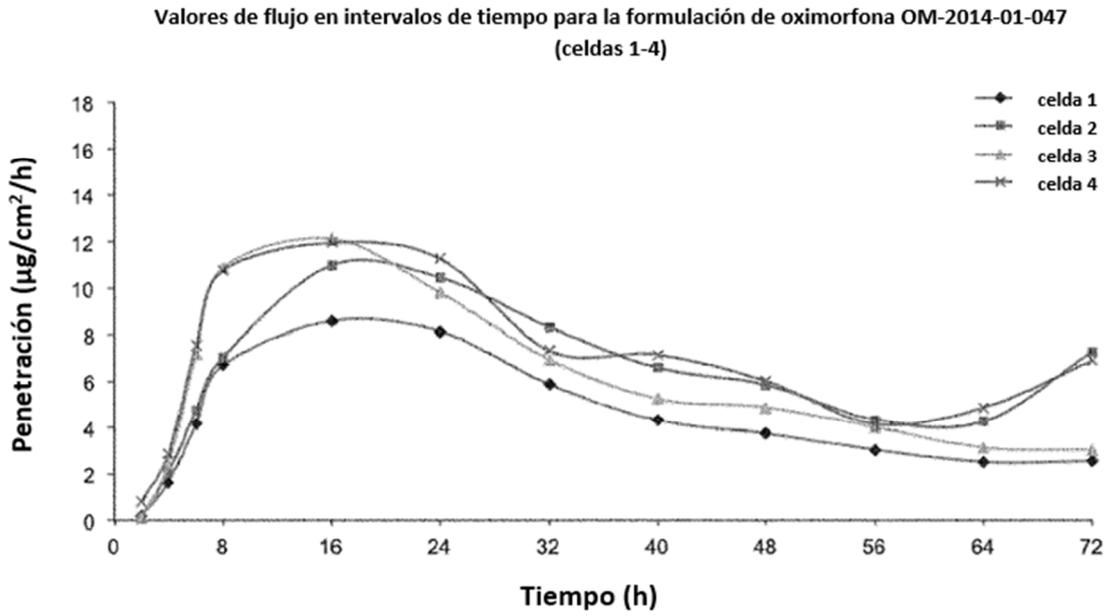


Figura 21

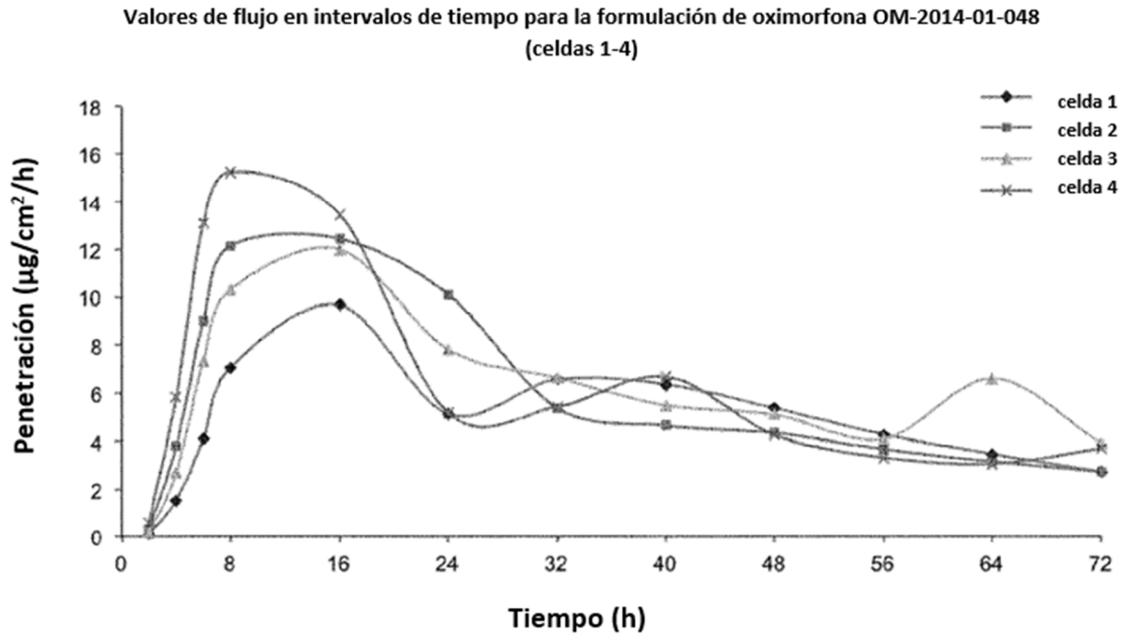


Figura 22