

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 799 516**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2016 PCT/GB2016/053600**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2017 WO17085502**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2016 E 16801029 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 3377048**

54 Título: **Dispositivos de administración transdérmica resistentes al abuso y composiciones que comprenden un agonista de opioides y un derivado N-óxido no administrado por vía transdérmica de un antagonista de opioide para el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:

19.11.2015 GB 201520390

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

18.12.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

WHITELOCK, STEVE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 799 516 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

Dispositivos de administración transdérmica resistentes al abuso y composiciones que comprenden un agonista de opioides y un derivado N-óxido no administrado por vía transdérmica de un antagonista de opioide para el tratamiento del dolor

Antecedentes

La presente invención se refiere a un dispositivo de administración transdérmica que comprende un derivado de N-óxido de un antagonista opioide de fórmula (I), o una sal del mismo, y un agonista opioide o una sal del mismo. La invención también se refiere a una composición farmacéutica para administración transdérmica que comprende un derivado de N-óxido de un antagonista opioide de fórmula [1], o una sal del mismo, un agonista opioide o una sal del mismo y un adhesivo y/o un polímero formador de matriz y a métodos para preparar las composiciones. La invención también se refiere a usos médicos del dispositivo de administración transdérmica y a la composición.

Introducción

En general, es deseable proporcionar productos farmacéuticos y dispositivos de administración que comprendan la composición en una forma resistente a la manipulación y disuasoria del abuso para maximizar la posibilidad de que los productos farmacéuticos se tomen de la manera prevista. Esto, a su vez, asegura que es probable que el producto farmacéutico tenga el efecto farmacológico completo deseado. Aún más significativamente, la provisión de productos farmacéuticos y dispositivos de administración en una forma resistente a la manipulación significa que es más difícil el abuso.

Por supuesto, los productos farmacéuticos que comprenden ciertos tipos de fármacos tienen más probabilidades de ser objeto de abuso que otros. Los dispositivos de administración transdérmica que comprenden agonistas opioides son frecuentemente objeto de abuso, principalmente porque tienden a contener cantidades relativamente altas de agonistas opioides para su liberación durante un período prolongado de tiempo.

Los agonistas opioides son productos farmacéuticos importantes para el tratamiento y manejo del dolor. Los abusadores generalmente tienen como objetivo modificar los dispositivos de administración que contienen agonistas opioides, particularmente dispositivos de administración transdérmica que comprenden cantidades relativamente altas de un agonista opioide y, después, administran el agonista opioide de tal manera que se logra una alta concentración *in vivo* durante un corto período de tiempo para experimentar un efecto de euforia. La composición que contiene agonista opioide presente en un dispositivo de administración transdérmica puede, por ejemplo, ser extraído del dispositivo y administrado por vía oral en una dosis única. Otra forma de abuso que se produce es la extracción de composiciones que contienen agonistas opioides desde dispositivos de administración transdérmica para obtener una solución que, después, puede administrarse en bruto mediante inyección.

Para minimizar la posibilidad de que se produzca abuso, se han desarrollado varias estrategias para proporcionar agonistas opioides y, en particular, dispositivos de administración transdérmica, de forma resistente a la manipulación. Por ejemplo, se han propuesto parches transdérmicos que comprenden un agonista opioide y un antagonista opioide separados por una barrera impermeable, de modo que el antagonista solo se libera si el parche se mastica o se sumerge en un disolvente en un proceso de extracción. También se han desvelado otros dispositivos de administración en los que el agonista opioide y el antagonista opioide están físicamente separados.

El inconveniente de este tipo de dispositivo de administración transdérmica resistente a la manipulación, sin embargo, es que los abusadores pueden aislar con éxito la porción o parte del dispositivo de administración que comprende el agonista opioide antes de intentar extraer el agonista opioide. Si tiene éxito, si el abusador luego mastica o extrae la porción aislada, probablemente lograría la administración de una cantidad relativamente alta de agonista opioide en ausencia de antagonista opioide, lo que daría como resultado el efecto de euforia deseado.

El documento US2004/0033253 desvela un dispositivo de administración transdérmica resistente a la manipulación que comprende un opioide, o una sal del mismo, y un antagonista opioide acílico, o una sal del mismo. El dispositivo de administración transdérmica permite administrar por vía transdérmica una cantidad analgésicamente efectiva del opioide a un sujeto. El antagonista opioide acílico es sustancialmente impermeable a la piel, por lo que si el dispositivo se usa según lo previsto, es decir, por vía transdérmica, el antagonista opioide acílico no afecta al efecto analgésico del agonista opioide. Por otro lado, sin embargo, si se manipula el dispositivo y un abusador intenta extraer el opioide del dispositivo, también se extrae el antagonista opioide acílico y se hidroliza *in vivo* para producir un antagonista opioide que inhibe el efecto de euforia del opioide.

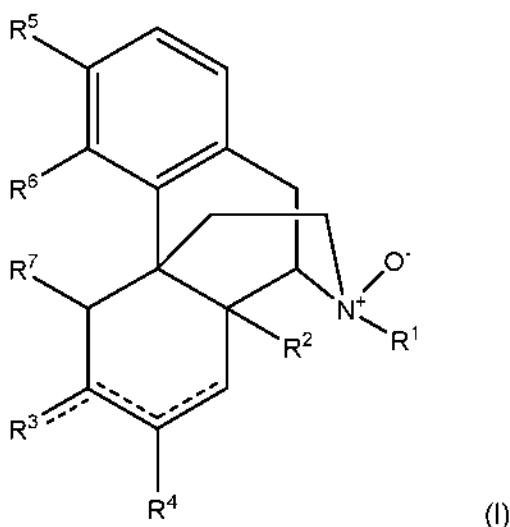
Los antagonistas opioides acílicos en el documento US2004/0033253 se describen como antagonistas opioides que tienen uno o más grupos hidroxilo en los que un protón del grupo hidroxilo se reemplaza con un grupo acilo. Los ejemplos específicos mencionados en el documento US2004/0033253 incluyen grupos acilo en diferentes restos hidroxilo. También se describe una amplia gama de grupos acilo.

El documento WO2009/120889 describe composiciones y dispositivos de administración transdérmica que comprenden un opiáceo, un agonista-antagonista opiáceo o profármacos del mismo, en combinación con un antagonista opiáceo. El antagonista opiáceo es insoluble en la forma de dosificación o no es absorbible a una tasa o extensión terapéutica a través de la piel. Esto se puede lograr encapsulando o recubriendo el antagonista o proporcionándolo en forma de nanopartículas o micropartículas. Si, sin embargo, se abusa de la composición o dispositivo, la capa o recubrimiento encapsulante se disuelve y el antagonista se libera para contrarrestar el efecto del agonista opiáceo.

Sin embargo, todavía existe la necesidad de composiciones resistentes a la manipulación y, en particular, dispositivos de administración transdérmica resistentes a la manipulación, para agonistas opiáceos.

Sumario de la invención

Vista desde un primer aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo de administración transdérmica que comprende una composición farmacéutica, en el que dicha composición comprende un derivado de N-óxido de un antagonista opiáceo de fórmula (I), o una sal del mismo, y un agonista opiáceo o una sal del mismo:



en la que

- R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido y alquenilo C₂₋₈ opcionalmente sustituido;
- R² se selecciona entre OH, H, O-alquilo C₁₋₈, NHCOR, NR¹COR, CONR¹R y CONHR en el que R es un grupo hidrocarbilo o R² forma un puente hacia el carbono al que está unido R³;
- R³ se selecciona entre O, CH₂, N-NH₂ o un grupo de enlace a un segundo derivado de N-óxido de un antagonista opiáceo o una sal del mismo cuando el enlace discontinuo está presente y se selecciona entre OH, H, O-alquilo C₁₋₈, OCOR¹, O(CH₂CH₂(CH₂)_yO)_xCH₃ en la que x es 1-10 e y es 0-3, N(R¹)₂, NR¹COR, NHCOR, CONR¹R, CONHR, en la que R es un grupo hidrocarbilo o un grupo de enlace a un segundo derivado de N-óxido de un antagonista opiáceo o una sal del mismo, cuando el enlace discontinuo está ausente y R⁴ se selecciona entre H, CONHR, CONR¹R, NHCOR, NR¹COR y C(OH)(R¹)₂, en la que R es un grupo hidrocarbilo; o
- R³ y R⁴, junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclo o un grupo de enlace a un segundo derivado de N-óxido de un antagonista opiáceo o una sal del mismo;
- R⁵ se selecciona entre OH, O-alquilo C₁₋₈, OCOR¹, H y CONH₂;
- cada uno de R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente entre H, OH y O-alquilo C₁₋₈ o R⁶ y R⁷, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de dihidrofurano; y
- cada enlace discontinuo en el anillo de ciclohexilo puede estar presente o ausente con la condición de que ambos puedan no estar presentes.

Vista desde otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado de N-óxido de un antagonista opiáceo de fórmula (I), o una sal del mismo, un agonista opiáceo o una sal del mismo y un adhesivo y/o un polímero formador de matriz.

Vista desde otro aspecto, la presente invención proporciona un método para hacer una composición como se ha definido anteriormente en el presente documento, que comprende mezclar un derivado de N-óxido de un antagonista opiáceo de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en el presente documento, o una sal del mismo, un agonista opiáceo, o una sal del mismo y un adhesivo y/o un polímero formador de matriz.

Vista desde otro aspecto, la presente invención proporciona una forma de dosificación transdérmica que comprende

una composición como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

Vista desde otro aspecto, la presente invención proporciona una composición como se ha definido anteriormente en el presente documento para su uso en medicina.

5 Vista desde otro aspecto, la presente invención proporciona una composición como se ha definido anteriormente en el presente documento para su uso en el tratamiento del dolor.

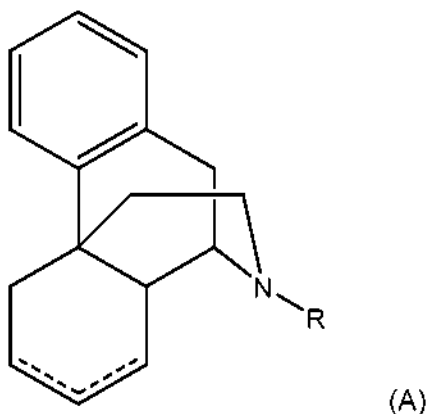
Definiciones

10 Como se usa en el presente documento, las expresiones "resistente a la manipulación" y "disuasorio de abuso" son intercambiables, salvo que se especifique otra cosa.

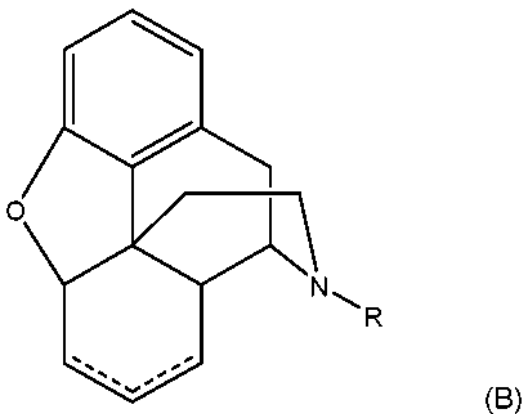
15 Como se usa en el presente documento, el término "N-óxido" se refiere a un óxido de amina o N-óxido de amina. Los N-óxidos comprenden un enlace N-O, junto con tres cadenas adicionales de hidrógeno y/o hidrocarbilo unidas al nitrógeno.

20 Como se usa en el presente documento, el término "antagonista" se refiere a compuestos que se unen a los receptores opioides y, por lo tanto, impiden que los agonistas se unan a los receptores. Como se usa en el presente documento, el término abarca antagonistas completos que no activan los receptores en absoluto, así como antagonistas parciales que producen un efecto de agonista opioide débil.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "antagonista opioide" se refiere a un compuesto que comprende la estructura central (A) en la que R es un grupo hidrocarbilo:



Los antagonistas opioides preferentes comprenden la estructura central (B) en la que R es un grupo hidrocarbilo:



30 Como se usa en el presente documento, la expresión "agonista opioide" se refiere a cualquier compuesto natural, semisintético o sintético que se une a los receptores opioides y activa los receptores para inducir efectos tales como alivio del dolor y sedación.

35 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a grupos saturados, de cadena lineal, ramificados o cíclicos. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o sin sustituir.

Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" se refiere a un grupo de cadena lineal, ramificado o cíclico, que comprende un doble enlace. Los grupos alqueno pueden estar sustituidos o sin sustituir.

5 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de alquilo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o sin sustituir.

10 Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un grupo que comprende al menos un anillo aromático. El término arilo abarca heteroarilo, así como sistemas de anillos condensados en los que uno o más anillos aromáticos se fusionan a un anillo cicloalquilo. Los grupos arilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

15 Como se usa en el presente documento, el término "hidrocarbilo" se refiere a un radical univalente derivado de un grupo hidrocarbonado. Un "grupo hidrocarbonado" es un grupo que comprende carbono, hidrógeno y, opcionalmente, otros átomos, por ejemplo, átomos de halo.

Como se usa en el presente documento, el término "halo" abarca átomos seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br e I.

20 Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" se refiere a un grupo cíclico que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S. Como se usa en el presente documento, el término abarca grupos cíclicos aromáticos y no aromáticos. Los grupos heterociclo pueden estar sustituidos o sin sustituir.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo de enlace" se refiere a una colección de átomos y/o enlaces que conectan entre sí dos o más otros grupos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "administración transdérmica" se refiere a la administración de compuestos, por ejemplo, agonistas opioides, a través de la superficie de la piel de un individuo para que el agente pase a través del tejido de la piel y al torrente sanguíneo del individuo.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "dispositivo de administración transdérmica" significa cualquier dispositivo que, cuando entra en contacto con la piel de un paciente, puede administrar transdérmicamente una cantidad analgésicamente efectiva de un opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a través de la piel hasta la circulación sistémica. Con el término "transdérmico" se pretende incluir administración transmucosa, es decir, administración del compuesto a la superficie mucosa (por ejemplo, sublingual, bucal, vaginal, rectal) de un individuo para que pase a través del tejido mucoso y al interior del torrente sanguíneo del individuo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "tratamiento del dolor" abarca la mejora del dolor o el cese del dolor en un paciente.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "prevención del dolor" abarca evitar el inicio del dolor en un paciente.

Descripción detallada de la invención

45 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado de N-óxido de un antagonista opioide o una sal del mismo y un agonista opioide o una sal del mismo. La composición está diseñada para su uso en un dispositivo de administración transdérmica. Cuando el dispositivo se usa según lo previsto, es decir, para la administración de agonistas opioides por vía transdérmica a través de la piel, el agonista opioide presente en la composición farmacéutica se administra de la misma manera que si el antagonista de N-óxido no estuviera presente para, por ejemplo, proporcionar alivio del dolor. Críticamente, el derivado de N-óxido del antagonista opioide no se administra simultáneamente a través de la piel en absoluto, o en ningún grado significativo. Esto se debe a la presencia del enlace N-O cargado en el derivado de N-óxido que limita severamente o impide su paso a través de la piel. Por tanto, en funcionamiento normal, un dispositivo de administración transdérmica que comprende una composición de la presente invención proporcionará únicamente un agonista opioide y, por lo tanto, alivio del dolor.

60 Si, sin embargo, la composición se retira o extrae del dispositivo de administración transdérmica para su administración a través de una ruta no transdérmica, por ejemplo, por administración oral o parenteral, a continuación, el derivado de N-óxido del antagonista opioide, así como el agonista opioide, se liberará al torrente sanguíneo. En el torrente sanguíneo, el derivado de N-óxido del antagonista opioide se convierte rápidamente en el antagonista opioide y antagoniza el efecto del agonista opioide coadministrado. En efecto, el antagonista opioide inhibirá el efecto de euforia que, de otro modo, se lograría mediante la administración del agonista opioide. La composición de la presente invención, por lo tanto, proporciona un mecanismo interno de resistencia a la manipulación.

65 Los derivados de N-óxido de los antagonistas opioides son compuestos conocidos. El documento US4722928, por

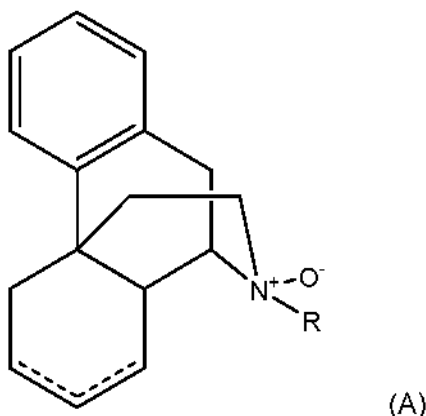
ejemplo, desvela derivados de N-óxido de varios compuestos, incluidos los antagonistas narcóticos. Naltrexona N-óxido y N-óxido de naloxona se desvelan específicamente. El documento US4722928 enseña que la biodisponibilidad oral de los derivados de N-óxido es mejor que la del correspondiente compuesto amino.

5 El documento CH683005 también desvela derivados de N-óxido de varios fármacos, incluidos algunos antagonistas opioides. El documento CH683005 parece enseñar que los derivados opioides de N-óxido son estables en la sangre y están presentes en los productos de excreción.

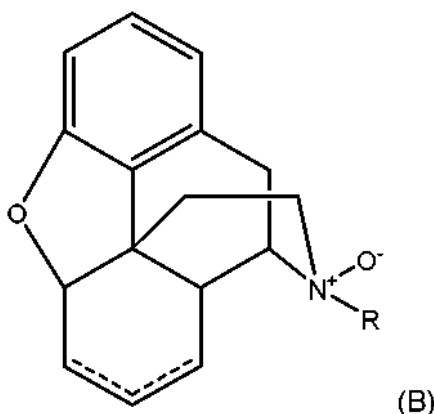
10 Ni el documento US4722928 ni el documento CH683005 desvelan el uso de derivados de N-óxido de antagonistas opioides en un dispositivo de administración transdérmica. Además, ni el documento US4722928 ni el documento CH683005 desvelan el uso de derivados de N-óxido de antagonistas opioides como un elemento disuasorio del abuso. Más bien, en ambos documentos, el derivado de N-óxido se usa como profármaco.

15 En composiciones preferentes y dispositivos de administración transdérmica de la invención, el derivado de N-óxido está presente en una cantidad suficiente para inhibir el efecto de euforia del agonista opioide. El derivado de N-óxido del antagonista opioide puede inhibir total o parcialmente el efecto de euforia del agonista opioide, pero, preferentemente, inhibe completamente el efecto de euforia. La cantidad de derivado de N-óxido del antagonista opioide requerida para proporcionar la inhibición dependerá de varios factores, incluida la identidad del agonista opioide, la cantidad de agonista opioide presente y la identidad del antagonista opioide.

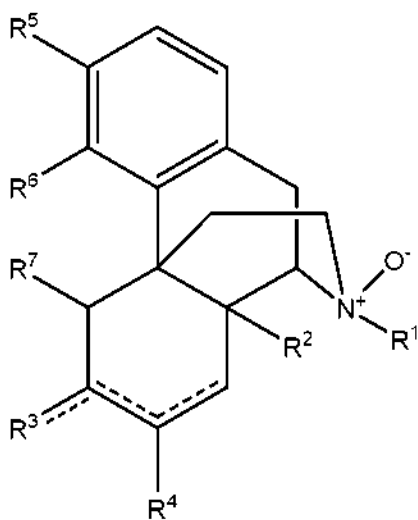
20 El derivado de N-óxido del antagonista opioide presente en la composición y el dispositivo de administración transdérmica de la presente invención comprende una estructura central (A) en la que R es un grupo hidrocarbilo:



25 El derivado de N-óxido del antagonista opioide presente en la composición y el dispositivo de administración transdérmica de la presente invención comprende la estructura central (B) en la que R es un grupo hidrocarbilo:



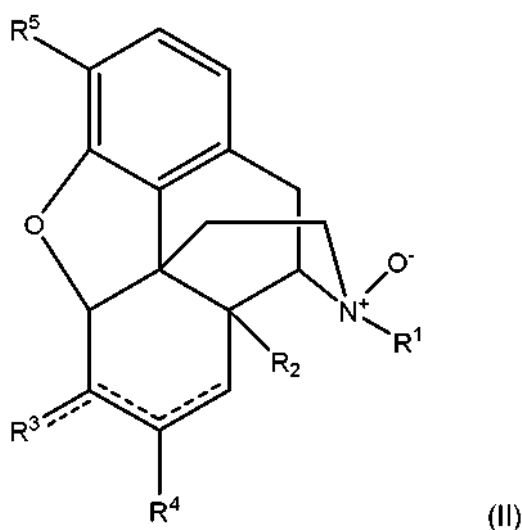
30 La composición y el dispositivo de administración transdérmica de la presente invención comprenden un derivado de N-óxido de fórmula (I), o una sal del mismo:



en la que

- 5 R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido y alquenilo C₂₋₈ opcionalmente sustituido;
 R² se selecciona entre OH, H, O-alquilo C₁₋₈, NHCOR, NR¹COR, CONR¹R y CONHR en el que R es un grupo
 hidrocarbilo o R² forma un puente hacia el carbono al que está unido R³;
 R³ se selecciona entre O, CH₂, N-NH₂ o un grupo de enlace a un segundo derivado de N-óxido de un antagonista
 10 opioide o una sal del mismo cuando el enlace discontinuo está presente y se selecciona entre OH, H, O-alquilo
 C₁₋₈, OCOR¹, O(CH₂CH₂(CH₂)_yO)_xCH₃ en la que x es 1-10 e y es 0-3, N(R¹)₂, NR¹COR, NHCOR, CONR¹R,
 CONHR, en la que R es un grupo hidrocarbilo o un grupo de enlace a un segundo derivado de N-óxido de un
 antagonista opioide o una sal del mismo, cuando el enlace discontinuo está ausente y R⁴ se selecciona entre H,
 CONHR, CONR¹R, NHCOR, NR¹COR y C(OH)(R¹)₂, en la que R es un grupo hidrocarbilo; o
 15 R³ y R⁴, junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclo o un grupo de enlace a un
 segundo derivado de N-óxido de un antagonista opioide o una sal del mismo;
 R⁵ se selecciona entre OH, O-alquilo C₁₋₈, OCOR¹, H y CONH₂;
 cada uno de R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente entre H, OH y O-alquilo C₁₋₈ o R⁶ y R⁷, junto con los
 átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de dihidrofurano; y
 cada enlace discontinuo en el anillo de ciclohexilo puede estar presente o ausente con la condición de que
 20 ambos puedan no estar presentes.

Aún más preferentemente, la composición y el dispositivo de administración transdérmica de la presente invención
 comprenden un derivado de N-óxido de fórmula (II):

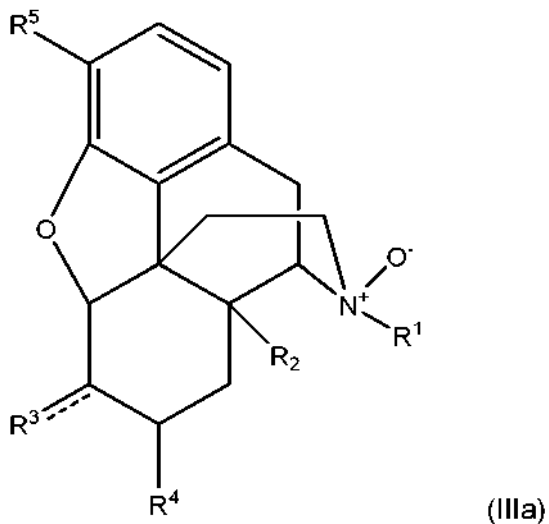


- 25 en la que cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y los enlaces discontinuos son como se han definido en el presente
 documento anteriormente.

- 30 Como se muestra en las fórmulas (I) y (II) anteriores, el anillo ciclohexilo presente en los derivados de N-óxido de los

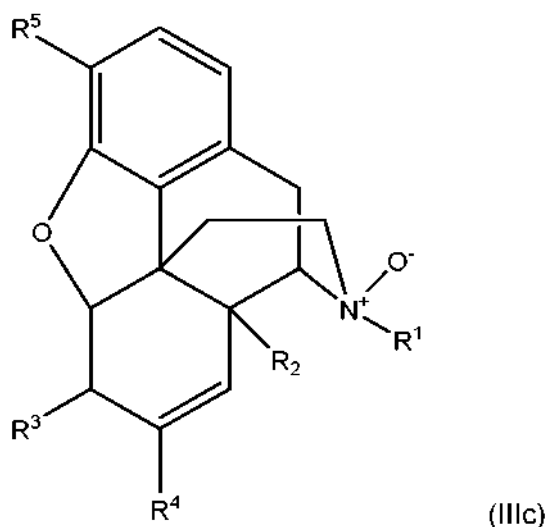
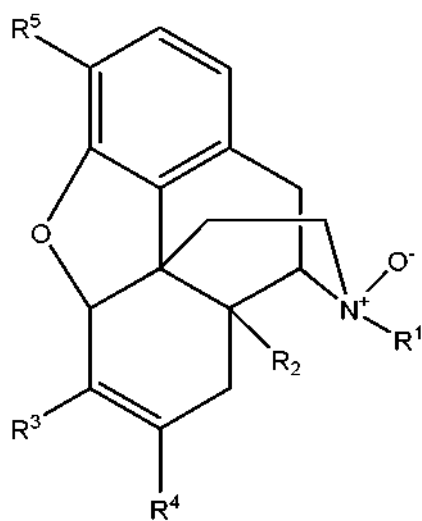
antagonistas opioides presentes en la composición y el dispositivo de administración transdérmica de la invención pueden estar saturados o parcialmente insaturados. Preferentemente, el anillo de ciclohexilo está saturado. Por lo tanto, preferentemente, el derivado de N-óxido de un antagonista opioide que está presente en la composición y el dispositivo de administración transdérmica de la invención es de fórmula (IIIa):

5



en la que cada uno de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormente en el presente documento.

10 Si, sin embargo, el anillo ciclohexilo está parcialmente insaturado, entonces, preferentemente, el derivado de N-óxido del antagonista opioide es de fórmula (IIIb) o (IIIc):

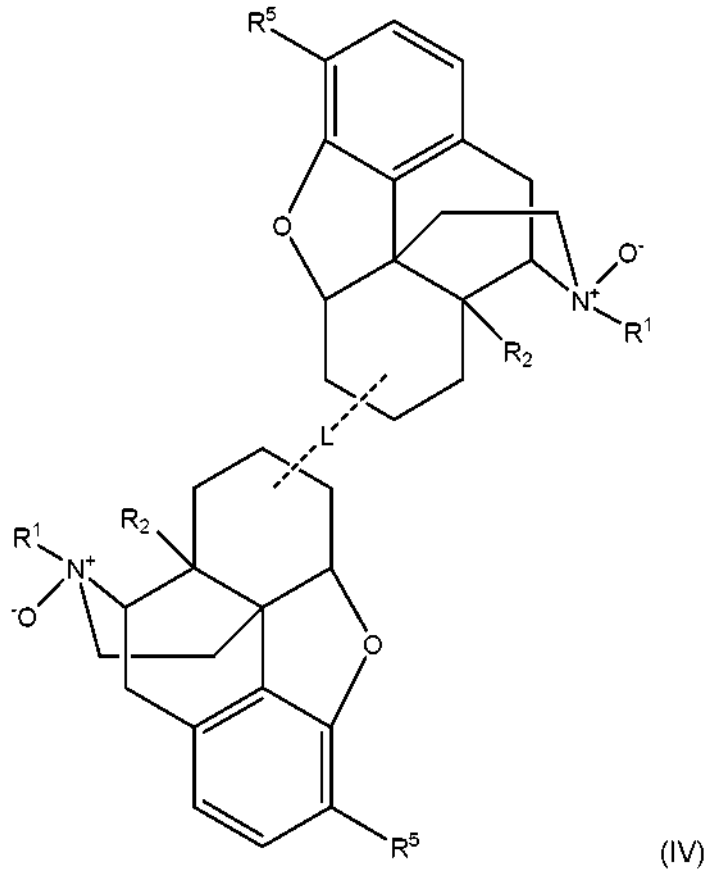


15 en la que cada uno de R¹, R² y R⁵ son como se han definido anteriormente en el presente documento; y R³ se selecciona entre OH, H, alquilo C₁₋₈, OCOR¹, O(CH₂CH₂(CH₂)_yO)_xCH₃ en la que x es 1-10 e y es de 0 a 3, N(R¹)₂, NR¹COR, NHCOR, CONR¹R, CONHR, en la que R es un grupo hidrocarbilo o un grupo de enlace a un segundo derivado de N-óxido de un antagonista opioide o una sal del mismo; R⁴ se selecciona entre H, CONHR, CONR¹R, NHCOR, NR¹COR y C(OH)(R¹)₂, en la que R es un grupo hidrocarbilo; o R³ y R⁴, junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclo o un grupo de enlace a un segundo derivado de N-óxido de un antagonista opioide o una sal del mismo.

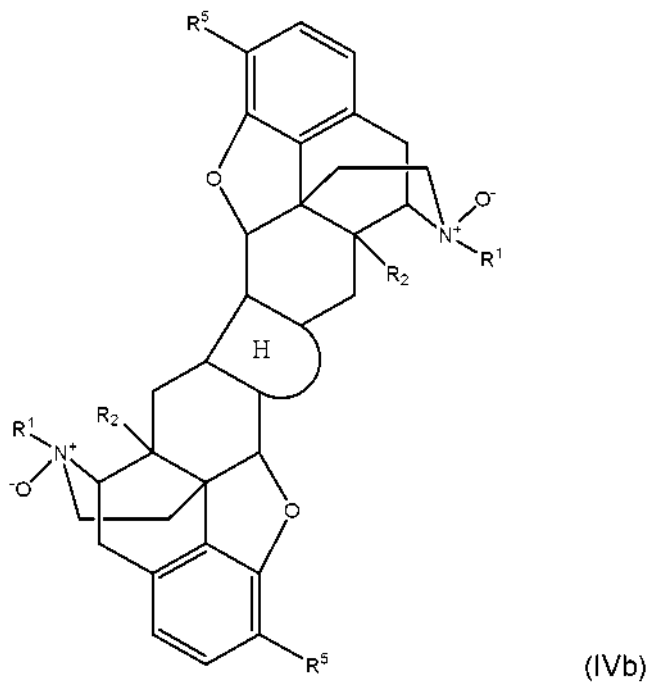
25 El derivado de N-óxido de un antagonista opioide presente en la composición y el dispositivo de administración transdérmica de la invención puede ser un monómero o un dímero. Preferentemente, el derivado de N-óxido es un monómero y, particularmente preferentemente, un monómero de fórmulas (I)-(III) y (V)-(VII) como se define en el presente documento. Sin embargo, en ocasiones puede ser preferente que el derivado de N-óxido sea un dímero. Los dímeros proporcionan dos moléculas de antagonista por mol de compuesto que pueden ser beneficiosas para su uso con agonistas opioides fuertes. Además, los dímeros tienen un peso molecular relativamente alto, lo que significa que son aún más resistentes a la administración transdérmica que sus compuestos monoméricos de N-óxido correspondientes. Los derivados de N-óxido diméricos preferentes de los antagonistas opioides que están

30

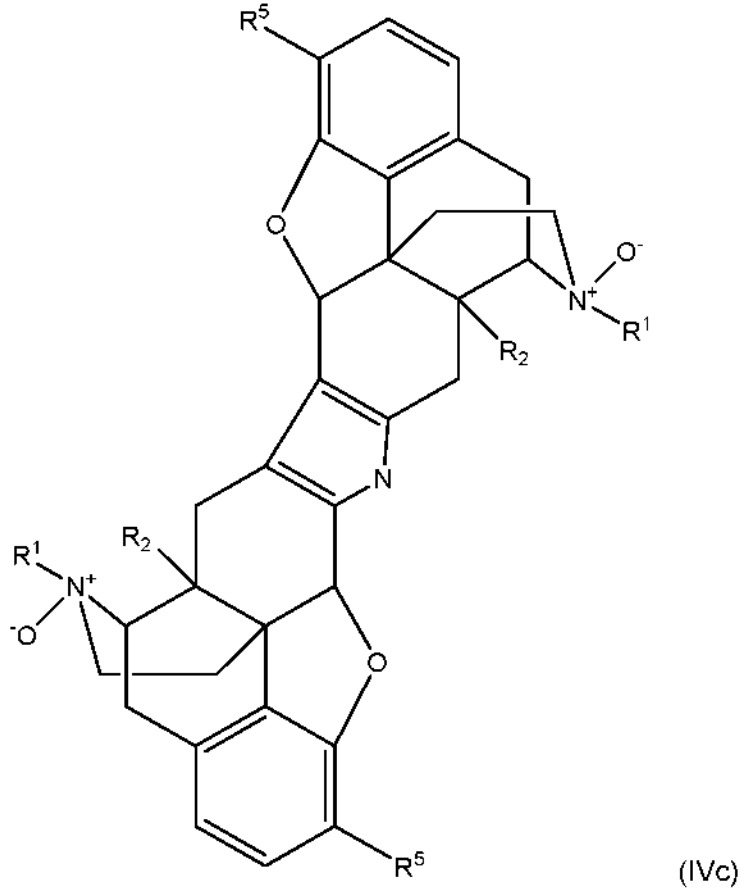
presentes en las composiciones y el dispositivo de administración transdérmica de la invención son los de fórmula (IV):



5 en la que L es un grupo de enlace; y
 cada R¹, R² y R⁵ son independientemente como se han definido anteriormente en el presente documento. Los
 grupos de enlace preferentes incluyen heterociclos. En este caso, el heterociclo se fusiona, preferentemente, a
 10 ambos derivados de N-óxido como se muestra en la fórmula (IVb) en la que H indica heterociclo:



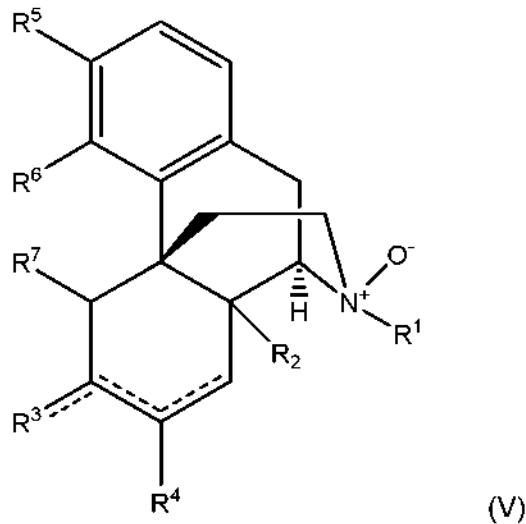
Los heterociclos preferentes comprenden 5 o 6, y particularmente 5, átomos, incluidos los átomos derivados de los dos anillos ciclohexilo condensados de los derivados de N-óxido. Otros heterociclos preferentes comprenden al menos uno, por ejemplo, uno, átomo de nitrógeno. Los heterociclos adecuados incluyen furano, tiofeno, pirrol, pirrolina, oxazol, tiazol, imidazol, imidazolidina, pirazol, pirazolina, isoxazol e isotiazol. Un grupo de enlace heterociclo preferente es pirrol. Los derivados de N-óxido diméricos particularmente preferentes de los antagonistas opioides que están presentes en las composiciones y dispositivos de administración transdérmica de la invención son los de fórmula (IVc):



10 en la que cada uno de R¹, R² y R⁵ son como se han definido anteriormente en el presente documento.

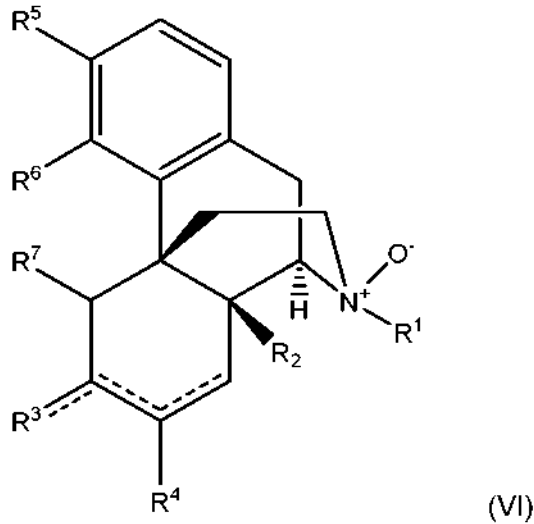
Las composiciones y dispositivos de administración transdérmica particularmente preferentes de la invención

15 comprenden un derivado de N-óxido de fórmula (V):



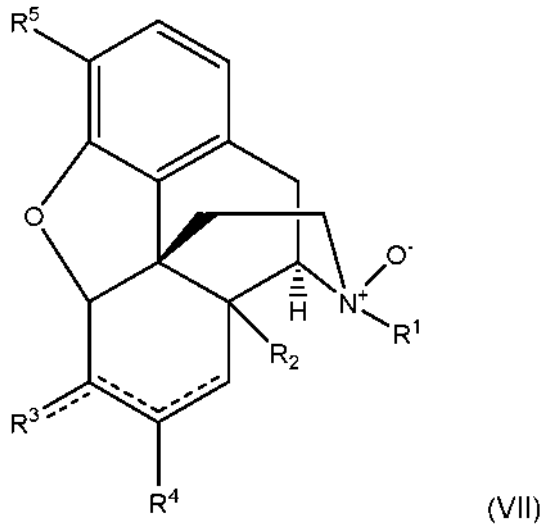
en la que cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y los enlaces discontinuos son como se han definido en el presente documento anteriormente.

5 Composiciones y dispositivos de administración transdérmica de la invención aún más preferentes comprenden un derivado de N-óxido de fórmula (VI):



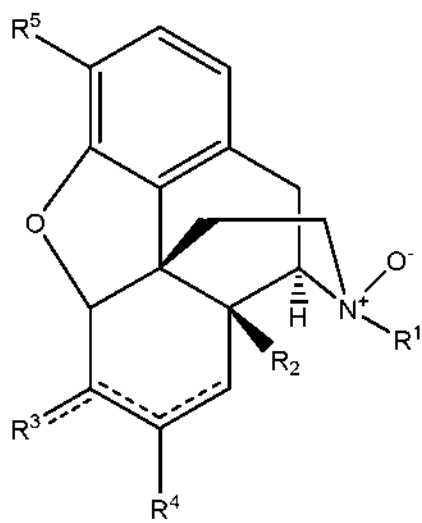
10 en la que cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y los enlaces discontinuos son como se han definido en el presente documento anteriormente.

Otras composiciones y dispositivos de administración transdérmica de la invención aún más preferentes comprenden un derivado de N-óxido de fórmula (VII):



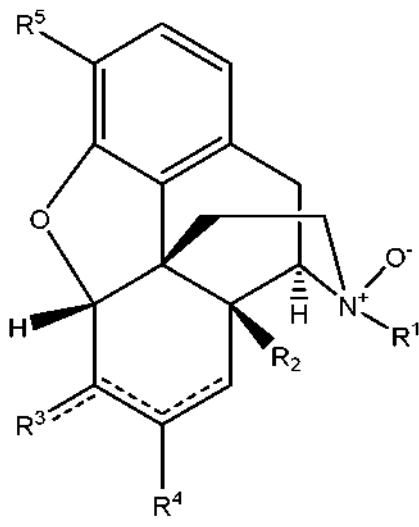
15 en la que cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y los enlaces discontinuos son como se han definido en el presente documento anteriormente.

20 composiciones y dispositivos de administración transdérmica de la invención todavía más preferentes comprenden un derivado de N-óxido de fórmula (VIII):



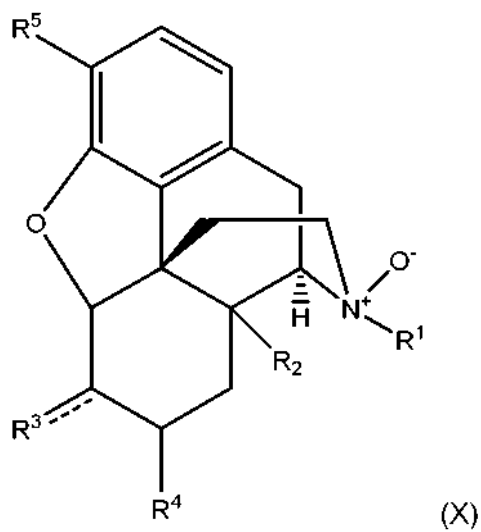
en la que cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y los enlaces discontinuos son como se han definido en el presente documento anteriormente.

5 Composiciones y dispositivos de administración transdérmica de la invención aún más preferentes comprenden un derivado de N-óxido de fórmula (IX):



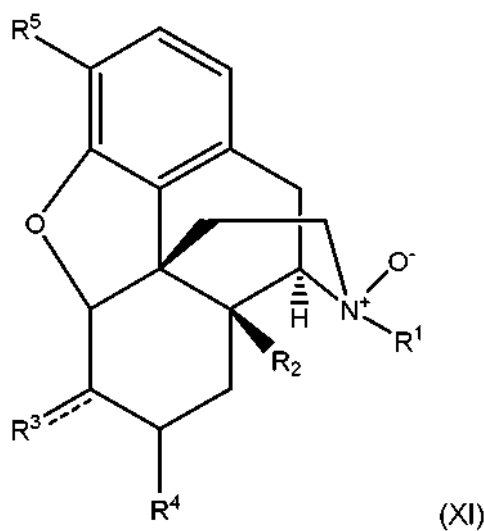
10 en la que cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y los enlaces discontinuos son como se han definido en el presente documento anteriormente.

15 Composiciones y dispositivos de administración transdérmica de la invención aún más preferentes comprenden un derivado de N-óxido de fórmula (X):



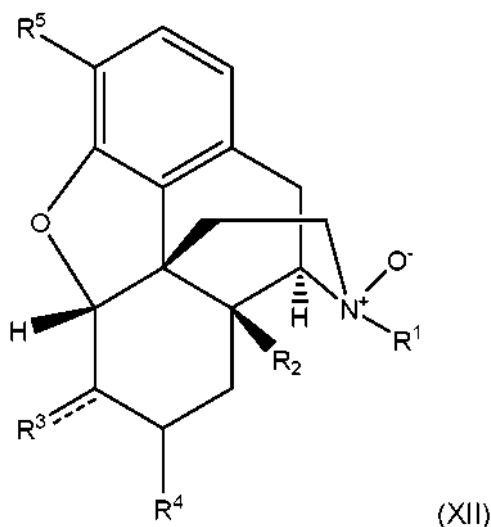
en la que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en el presente documento.

- 5 Otras composiciones y dispositivos de administración transdérmica de la invención aún más preferentes comprenden un derivado de N-óxido de fórmula (XI):



- 10 en la que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en el presente documento.

Otras composiciones y dispositivos de administración transdérmica de la invención aún más preferentes comprenden un derivado de N-óxido de fórmula (XII):



en la que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en el presente documento.

- 5 En compuestos preferentes de fórmulas (I)-(XII), R^5 se selecciona entre OH o alquilo OC_{1-8} y, particularmente preferentemente, OH.

En compuestos preferentes de fórmulas (I)-(XII), R^2 se selecciona entre OH, H, O-alquilo C_{1-8} o R^2 forma un puente hacia el carbono al que está unido R^3 . Cuando R^2 forma un puente, preferentemente se forma un puente $-CH_2CH_2-$.
10 Más preferentemente, sin embargo, R^2 es OH, H, O-alquilo C_{1-8} y aún más preferentemente R^2 es OH.

- En otros compuestos preferentes de fórmulas (I)-(XII), R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-8} sustituido o alqueno C_{2-8} no sustituido. Los grupos alquilo preferentes son alquilo C_{1-3} , por ejemplo, metilo, etilo o propilo y, particularmente, metilo. Los sustituyentes preferentes presentes en los grupos R_1 y, particularmente, los grupos alquilo C_{1-8} , incluyen
15 cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-12} y halo (por ejemplo, Cl, Br y F). Los sustituyentes particularmente preferentes son cicloalquilo C_{3-8} y halo, y, especialmente, cicloalquilo C_{3-8} . Los grupos sustituyentes de cicloalquilo preferentes son ciclopropilo y ciclobutilo, y, particularmente, ciclopropilo. Un grupo R^1 particularmente preferente es $-CH_2-$ ciclopropilo.

- Los grupos alqueno C_{2-8} preferentes son alqueno C_{2-4} , más preferentemente alqueno C_2 o C_3 y, aún más preferentemente, alqueno C_3 . Otro grupo R^1 particularmente preferente es propen-1-ilo, es decir, $-CH_2CH=CH_2$.
20 Otro grupo R^1 preferente es $-CH_2CH=C(CH_3)_2$.

- En los compuestos preferentes de fórmulas (I)-(III) y (V)-(XII), R^4 se selecciona entre H o $C(OH)(R^1)_2$ o R^3 y R^4 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclo. Cuando R^4 es $C(OH)(R^1)_2$, cada R^1 puede
25 ser igual o diferente. Cada R^1 es, preferentemente, alquilo C_{1-8} y aún más preferentemente, metilo, etilo, propilo o butilo. Cuando R^3 y R^4 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclo, el heterociclo es, preferentemente indol opcionalmente sustituido (por ejemplo, indol o 5'-guanidinoindol) o benzofurano. Más preferentemente, sin embargo, R^4 es H.

- En compuestos preferentes de fórmulas (I)-(III) y (V)-(XII), R^3 se selecciona entre O, CH_2 , $N-NH_2$ o un grupo de enlace a un segundo derivado de N-óxido de un antagonista opioide o una sal del mismo cuando el enlace discontinuo está presente y se selecciona entre OH, H, O-alquilo C_{1-8} , $OCOR^1$, $O(CH_2CH_2(CH_2)_yO)_xCH_3$ en la que x es 1-10 e y es 0-3, $N(R^1)_2$, NR^1COR , $NHCOR$, $CONR^1R$ y $CONHR$, en la que R es un grupo hidrocarbilo o un grupo de enlace a un segundo derivado de N-óxido de un antagonista opioide o una sal del mismo, cuando el enlace discontinuo está ausente o R^3 y R^4 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclo como se ha establecido anteriormente. En otros compuestos preferentes de fórmulas (I)-(III) y (V)-(XII), R^3 se
35 selecciona entre O, CH_2 , $N-NH_2$ cuando el enlace discontinuo está presente y se selecciona entre OH, H, O-alquilo C_{1-8} , $OCOR^1$, $O(CH_2CH_2(CH_2)_yO)_xCH_3$ en la que x es 1-10 e y es 0-3, $N(R^1)_2$, NR^1COR , $NHCOR$, $CONR^1R$, $CONHR$, en la que R es un grupo hidrocarbilo, cuando el enlace discontinuo está ausente. En compuestos aún más preferentes de fórmulas (I)-(III) y (V)-(XII), R_3 se selecciona entre O o CH_2 , cuando el enlace discontinuo está presente y se selecciona entre OH o alquilo OC_{1-8} , cuando el enlace discontinuo está ausente. En compuestos especialmente preferentes de fórmulas (I)-(III) y (V)-(XII), R^3 es O y el enlace discontinuo está presente.
40

- En composiciones y dispositivos de administración transdérmica de la invención particularmente preferentes, el derivado de N-óxido es un derivado de un antagonista seleccionado entre naloxona, naloxol, naloxegol, naloxazona, nalmedina, nalbufina, nalmexona, naltrexona, naltrexol, clornaltrexamina, clocinnamox, nafurafina, nalemefina, naltrindol, 5'-guanidinoaltrindol, naltriben, nalorfina, diacetilnalorfina, naloxonazina, norbinaltorfimina, binaltorfimina, buprenorfina, diprenorfina, levelorfano, ciprodima, oxilorfano, samidorfano, ciclazocina, sales farmacéuticamente
45

5 aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. En composiciones y dispositivos de administración transdérmica de la invención aún más preferentes, el derivado de N-óxido es un derivado de un antagonista seleccionado entre naloxona, naloxol, naloxegol, naloxazona, nalmefeno, naltrexona, naltrexol, clornaltrexamina, clocinnamox, nafurafina, nalemedina, naltrindol, 5'-guanidinonaltrindol, naltriben, nalorfina, diacetilnalorfina, naloxonazina, norbinaltorfimina, binaltorfimina, levelorfano, ciprodima, oxilorfano, samidorfano, ciclazocina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. El nombre sistemático de cada uno de estos compuestos se muestra en la tabla que se expone más adelante. La estructura de cada uno de estos compuestos se muestra en la Figura 1.

Naloxona	(4R, 4aS, 7aR, 12bS)-4a,9-dihidroxi-3-prop-2-enil-2,4,5,6,7a,13-hexahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-7-ona
6-alfa naloxol	(4R, 4aS, 7S, 7aR, 12bS)-3-prop-2-enil-1,2,4,5,6,7,7a,13-octahidro-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-4a,7,9-triol
Naloxegol	(4R, 4aS, 7S, 7aR, 12bS)-7-[2-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-3-prop-2-enil-1,2,4,5,6,7,7a,13-octahidro-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-4a,9-diol
Naloxazona	(4R, 4aS, 7Z, 7aR, 12bS)-7-hidraziniliden-3-prop-2-enil-2,4,5,6,7a,13-hexahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-4a,9-diol
Nalmefeno	(4R, 4aS, 7aS, 12bS)-3-(ciclopropilmetil)-7-metiliden-2,4,5,6,7a,13-hexahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-4a,9-diol
Nalbufina	(4R, 4aS, 7S, 7aR, 12bS)-3-(ciclobutilmetil)-1,2,4,5,6,7,7a,13-octahidro-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-4a,7,9-triol
Nalmexona	(4R, 4aS, 7aR, 12bS)-4a,9-dihidroxi-3-(3-metilbut-2-enil)-2,4,5,6,7a,13-hexahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-7-ona
naltrexona	(4R, 4aS, 7aR, 12bS)-3-(ciclopropilmetil)-4a,9-dihidroxi-2,4,5,6,7a,13-hexahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-7-ona
6-beta naltrexol	3-(ciclopropilmetil)-1,2,4,5,6,7,7a,13-octahidro-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-4a,7,9-triol
Clornaltrexamina	(4R, 4aS, 7R, 7aR, 12bS)-7-[bis(2-cloroetil)amino]-3-(ciclopropilmetil)-1,2,4,5,6,7,7a,13-octahidro-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-4a,9-diol
Clocinnamox	(E)-N-[(4R, 4aS, 7aR, 12bR)-3-(ciclopropilmetil)-9-hidroxi-7-oxo-2,4,5,6,7a,13-hexahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-4a-il]-3-(4-clorofenil) prop-2-enamida
Nalfurafina	(E)-N-[(4R, 4aS, 7R, 7aR, 12bS)-3-(ciclopropilmetil)-4a,9-dihidroxi-1,2,4,5,6,7,7a,13-octahidro-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-7-il]-3-(furan-3-il)-N-metilprop-2-enamida
Naldemedina	(4R, 4aS, 7aR, 12bS)-3-(ciclopropilmetil)-4a,7,9-trihidroxi-N-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-il]-1,2,4,5,7a,13-hexahidro-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-6-carboxamida
Naltrindol	17-ciclopropilmetil-6,7-deshidro-4,5-epoxi-3,14-dihidroxi-6,7,2',3'-indolomorfinano
5'-Guanidinonaltrindol	5'-Guanidinil-17-(ciclopropilmetil)-6,7-deshidro-4,5a-epoxi-3,14-dihidroxi-6,7-2',3'-indolomorfinano
Naltriben	4,8-metano-5H-bisbenzofuro(3,2-e:2',3'-g)isoquinolina-1,8a(9H)-diol, 7-(ciclopropilmetil)-6,7,8,14b-tetrahidro-, (8R-(4bS*, 8alfa, 8beta, 14bbeta))-
Nalporfina	(4R, 4aR, 7S, 7aR, 12bS)-3-prop-2-enil-2,4,4a,7,7a,13-hexahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-7,9-diol
Diacetilnalorfina	[(4R, 4aR, 7S, 7aR, 12bS)-9-acetiloxi-3-prop-2-enil-2,4,4a,7,7a,13-hexahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-7-il]acetato
Naloxonazina	(4R, 4aS, 7E, 7aR, 12bS)-7-[(E)-[(4R, 4aS, 7aR, 12bS)-4a,9-dihidroxi-3-prop-2-enil-2,4,5,6,7a,13-hexahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-7-ilideno]hidrazinilideno]-3-prop-2-enil-2,4,5,6,7a,13-hexahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-4a,9-diol
Norbinaltorfimina	17,17'-(dicrolopropilmetil)-6,6',7,7'-6,6'-imino-7,7'-bimorfinan-3,4',14,14'-tetrol
Binaltorfimina	(1S,2S,7S,8S, 12R,20R,24R,32R)-11,33-bis(ciclopropilmetil)-22-metil-19,25-dioxa-11,22,33-triazaundecaciclo[24.9.1.1 ^{8,14} .0 ^{1,24} .0 ^{2,32} .0 ^{4,23} .0 ^{5,21} .0 ^{7,12} .0 ^{8,20} .0 ^{18,37} .0 ^{30,36}] heptatriaconta-4(23),5(21), 14(37),15,17,26(36),27,29-octaeno-2,7,17,27-tetrol
Buprenorfina	(5α, 6β, 14β, 18R)-17-(ciclopropilmetil)-18-[(2S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-2-butanil]-6-metoxi-18,19-dihidro-4,5-epoxi-6,14-etenomorfinan-3-ol
Diprenorfina	(5a,7a)-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-18,19-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-α,α-dimetil-6,14-etenomorfinan-7-metanol
Levalorfano	17-alilmorfinan-3-ol
Ciprodima	17-(ciclopropilmetil)-4,14-dimetoximorfinan-6-ona

(continuación)

Oxilorfano	17-(ciclopropilmetil)morfinan-3,14-diol
Samidorfano	17-(ciclopropilmetil)-4,14-dihidroxi-6-oxomorfinan-3-carboxamida
Ciclazocina	3-(ciclopropilmetil)-6,11-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina-8-ol

En composiciones y dispositivos de administración transdérmica de la invención aún más preferentes, el derivado de N-óxido es un derivado de un antagonista seleccionado entre naloxona, naloxol, naloxegol, naloxazona, nalmefero, nalbufina, nalmexona, naltrexona, naltrexol, clornaltrexamina, nafurafina, naltriben, nalorfina, diacetilnalorfina, levelorfano, ciprodimina, oxilorfano, samidorfano, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. En composiciones y dispositivos de administración transdérmica de la invención aún más preferentes, el derivado de N-óxido es un derivado de un antagonista seleccionado entre naloxona, naloxol, naloxegol, naloxazona, nalmefero, nalbufina, nalmexona, naltrexona, naltrexol, clornaltrexamina, nafurafina, naltriben, nalorfina, diacetilnalorfina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. En composiciones y dispositivos de administración transdérmica de la invención aún más preferentes, el derivado de N-óxido es un derivado de un antagonista seleccionado entre naloxona, naltrexona, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. Cualquier sal farmacéuticamente aceptable que pueda formarse se incluye en el presente documento.

Las composiciones y dispositivos de administración transdérmica de la presente invención también comprenden un agonista opioide o una sal del mismo. Preferentemente, el agonista opioide se selecciona entre alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, carfentanilo, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramide, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dihidromorfona, dihidroisomorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidromorfodona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofantano, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, pantopon, papaveretum, paregórico, pentazocina, fenadoxona, fendimetrazina, fendimetrazona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profetazina, promedol, properidina, propoxifeno, propilhexedrina, sufentanilo, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.

En composiciones y dispositivos de administración transdérmica de la invención preferentes, el agonista opioide se selecciona entre alfentanilo, sufentanilo, etorfina, dihidroetorfina, hidrocodona, morfina, hidromorfona, oxicodona, carfentanilo, codeína, levorfanol, meperidina, metadona, oximorfona, buprenorfina, fentanilo, dipipanona, heroína, tramadol, etorfina, dihidroetorfina, butorfanol, levorfanol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. En composiciones y dispositivos de administración transdérmica de la invención aún más preferentes, el agonista opioide se selecciona entre alfentanilo, fentanilo, sufentanilo, etorfina, dihidroetorfina, buprenorfina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.

En composiciones preferentes, y particularmente aquellas diseñadas para su uso en dispositivos de administración transdérmica pasiva, el agonista opioide es un opioide libre de base, es decir, no es una sal farmacéuticamente aceptable del opioide. Cuando se desean sales agonistas opioides, sin embargo, se puede usar cualquier sal farmacéuticamente aceptable. Las sales preferentes son aquellas que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de la presente invención y se forman a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos adecuados.

Las sales de los agonistas opioides pueden formarse a partir de un ácido y el grupo nitrógeno básico de un opioide. Las sales adecuadas incluyen sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato de ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, sales de p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Las sales de los agonistas opioides también se pueden formar a partir de un opioide que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional de ácido carboxílico o ácido sulfónico y una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen hidróxidos de metales alcalinos, tales como sodio, potasio y litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo, tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoniaco y aminas orgánicas, tales como monoalquilaminas, dialquilaminas o trialquilaminas sustituidas con hidroxilo o no sustituidas; dicitlohexilamina; tributilamina; piridina; N-metilo, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-alquilaminas inferiores), tales como mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-*tert*-butilamina o tris-(hidroximetil)metilamina, N, N,-di-alquilo inferior-N-(hidroxi alquilo inferior)-aminas, tales como N, N,-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina o tri-(2-hidroxi-etil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos, tales como arginina y lisina.

Los derivados de N-óxido de los antagonistas opioides y los agonistas opioides presentes en las composiciones y dispositivos de administración transdérmica de la presente invención pueden existir en formas ópticamente activas o

racémicas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos. La invención incluye todas esas formas ópticamente activas o racémicas. También debe entenderse que ciertos compuestos, intermedios y/o materiales de partida pueden existir en formas tautoméricas y que la invención también se refiere a cualquiera y a todas las formas tautoméricas de los compuestos y a su uso.

Los derivados de N-óxido de antagonistas opioides y agonistas opioides presentes en las composiciones y dispositivos de administración transdérmica de la presente invención también se pueden proporcionar en forma de un derivado. Como se usa en el presente documento, un derivado es un compuesto que es degradable en el cuerpo para producir un compuesto de la invención. Los ejemplos de derivados típicos incluyen ésteres. Los grupos formadores de éster adecuados para el grupo hidroxilo a menudo presente en los compuestos de la invención incluyen alcanóilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆ y arilalcanoilo (por ejemplo, benzoílo).

El experto en la materia podrá determinar las relaciones molares adecuadas entre el derivado de N-óxido y el agonista opioide en las composiciones y dispositivos de administración transdérmica de la invención. Las proporciones exactas empleadas dependerán de numerosos factores, incluido el tipo de agonista opioide, el tipo de antagonista opioide presente en el compuesto N-óxido, sus potencias relativas y semividas. En las proporciones utilizadas, la cantidad de antagonista presente generalmente será suficiente para inhibir el efecto de euforia del agonista opioide si se manipula la composición o el dispositivo de administración transdérmica en el que está presente.

La cantidad de cada uno del derivado de N-óxido de un antagonista opioide y el agonista opioide en la composición y el dispositivo de administración transdérmica dependerá del agonista opioide específico y el antagonista opioide de N-óxido presente, el tipo de dispositivo o la forma de dosificación en la que se usará la composición, los materiales utilizados para fabricar el dispositivo o la forma de dosificación, y la duración durante la cual se administrará el agonista opioide al paciente. El experto en la materia podrá determinar cantidades adecuadas de derivado de N-óxido y agonista opioide. Aunque el agonista opioide y el derivado de N-óxido del antagonista opioide en la composición pueden separarse o mezclarse entre sí, en composiciones preferentes se mezclan.

Las composiciones preferentes de la invención comprenden además un excipiente farmacéuticamente aceptable. Se puede usar cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable convencional. La composición de la invención es, preferentemente, un líquido (por ejemplo, solución o dispersión) o una matriz polimérica. Los excipientes precisos utilizados generalmente dependerán del tipo de dispositivo de administración transdérmica con el que las composiciones están diseñadas para su uso. Las composiciones de la invención pueden, por ejemplo, incluir adhesivo y/o polímero formador de matriz.

La presente invención también se refiere a un método para hacer una composición como se ha descrito anteriormente en el presente documento, que comprende mezclar un derivado de N-óxido de un antagonista opioide de fórmula (I), o una sal del mismo y un agonista opioide, o una sal del mismo. Se puede usar cualquier mezclador convencional en la técnica. Las composiciones de la invención pueden formularse de cualquier manera convencional con uno o más vehículos o diluyentes fisiológicamente aceptables, de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia. Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse en las composiciones de la invención son bien conocidos por los expertos en las técnicas farmacéuticas y dependen del tejido en particular al que se aplicará una composición dada.

Como se ha mencionado anteriormente, la composición de la presente invención es adecuada para su incorporación en un dispositivo de administración transdérmica. Por lo tanto, un dispositivo de administración transdérmica de la presente invención comprende una composición como se ha descrito anteriormente en el presente documento. La composición de la invención es tal que se administra el agonista opioide y se administra poco o nada del derivado de N-óxido del antagonista opioide, a través del dispositivo de administración transdérmica, al paciente si el dispositivo se usa por vía transdérmica según lo previsto. Si, sin embargo, la composición de la invención se administra de forma no transdérmica, por ejemplo, por vía parenteral u oral, entonces, preferentemente tanto el agonista opioide como el derivado de N-óxido del antagonista opioide se administran en el torrente sanguíneo del paciente. En este caso, el derivado de N-óxido del antagonista opioide se convierte en el antagonista opioide *per se* y el antagonista opioide inhibe el efecto de euforia que, de otro modo, lograría el agonista opioide. Se cree que la conversión del derivado de N-óxido en el antagonista opioide *per se* está facilitada por las enzimas reductasa endógenas en el hígado y/o la sangre. Estas propiedades de resistencia a la manipulación y disuasorias de abuso son una consecuencia de la composición *per se*.

Por lo tanto, preferentemente, la composición y el dispositivo de administración de la presente invención permiten la administración transdérmica del agonista opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pero (a) permite la administración transdérmica de solo una cantidad del derivado de N-óxido del antagonista opioide que es ineficaz para inhibir el efecto analgésico del agonista opioide o (b) no permite la administración transdérmica del N derivado de óxido del antagonista opioide. Por otro lado, sin embargo, si la composición o dispositivo de administración de la presente invención se usa para administrar el agonista opioide por una ruta diferente a la transdérmica, y, en particular, oral o parenteral, entonces el derivado de N-óxido del antagonista opioide inhibe o minimiza el efecto de euforia del agonista opioide.

La composición de la presente invención es resistente a la manipulación y cualquier dispositivo de administración transdérmica o forma de dosificación en la que se incorpore la composición también es resistente a la manipulación, ya que si un abusador intenta administrar la composición por cualquier vía que no sea transdérmica, por ejemplo,
5 oral o parental, para lograr un efecto de euforia, el abusador se autoadministraría simultáneamente el derivado de N-óxido del antagonista opioide junto con el agonista opioide.

Por ejemplo, si un abusador intenta extraer el agonista opioide de la composición colocándolo en un disolvente, entonces también se extraería el derivado de N-óxido del antagonista opioide. Si una mezcla del agonista opioide y el derivado de N-óxido del antagonista opioide se administra posteriormente a través de una vía diferente a la vía transdérmica prevista (por ejemplo, mediante inyección), entonces el derivado de N-óxido del antagonista opioide se convertirá, en el torrente sanguíneo, en el antagonista opioide *per se* e inhibirá el efecto de euforia del opioide.
10

Si la composición de la presente invención se administra por vía parenteral, entonces, tanto el agonista opioide como el derivado de N-óxido del antagonista opioide entran en el torrente sanguíneo. Posteriormente, el derivado de N-óxido del antagonista opioide se convierte en el antagonista opioide *per se* y tiene una acción inhibitoria sobre el efecto de euforia que, de otro modo, se lograría mediante la administración del agonista opioide.
15

Una forma de dosificación transdérmica es una unidad que proporciona administración transdérmica. El uso de compuestos de fórmula (I) en formas de dosificación transdérmicas es ventajoso porque estos compuestos proporcionan un mecanismo de resistencia a la manipulación. Por lo tanto, composiciones y formas de dosificación transdérmicas preferentes, por ejemplo, dispositivos de administración transdérmica, de la invención son resistentes a la manipulación. Las formas de dosificación transdérmicas de la invención incluyen aerosoles, pomadas, bálsamos, aerosoles, cremas, lociones, pomadas, geles, soluciones, polvos, emulsiones, suspensiones u otras formas conocidas por los expertos en la técnica.
20
25

Más preferentemente, sin embargo, la forma de dosificación transdérmica es un dispositivo de administración transdérmica. Cualquier dispositivo convencional en la técnica para administrar transdérmicamente un agente terapéutico a un paciente puede usarse para la administración transdérmica de la composición de la invención y como dispositivo de administración transdérmica. Por ejemplo, el dispositivo de administración transdérmica puede ser un dispositivo de administración transdérmica de tipo depósito, un dispositivo de administración transdérmica de tipo matriz de polímero, o un dispositivo de administración transdérmica de tipo no fármaco no adhesivo. El dispositivo de administración transdérmica está diseñado para que cuando se entre en contacto con la piel del paciente, el agonista opioide, por ejemplo, en una cantidad terapéuticamente efectiva, se administra por vía transdérmica al paciente. Por el contrario, el derivado de N-óxido del antagonista opioide permanece en el dispositivo de administración transdérmica y no se administra al paciente o se administra al paciente en una cantidad insuficiente para inhibir el efecto analgésico del agonista opioide.
30
35

Un dispositivo de administración transdérmica de tipo depósito comprende, preferentemente, un depósito, generalmente un líquido, ubicado entre una película de soporte impermeable y una membrana de control de velocidad que está cubierta con una capa adhesiva de contacto con la piel sensible a la presión. El depósito, que puede ser una solución o una dispersión, contiene la composición de la invención. El dispositivo de administración transdérmica está, preferentemente, soportado por la película de soporte impermeable y la superficie adhesiva está protegida por un revestimiento antiadherente. Para administrar el agonista opioide, el revestimiento antiadherente se retira para exponer el adhesivo sensible a la presión y el adhesivo sensible a la presión entra en contacto con la piel. El agonista opioide es permeable a través de la membrana que controla la velocidad y penetra a través de él y el adhesivo, entra en contacto con la piel y luego penetra en la piel. La velocidad de administración del agonista opioide generalmente está determinada por la velocidad con la que el agonista opioide penetra en la membrana de control de la velocidad. En contraste con el agonista opioide, el derivado de N-óxido del antagonista opioide no penetra en la membrana que controla la velocidad y/o la piel en ningún grado significativo debido a la presencia del enlace N-O cargado.
40
45
50

Una variación del dispositivo de administración transdérmica de tipo depósito es el diseño de matriz polimérica. En el diseño de matriz polimérica, el agonista opioide y el derivado de N-óxido del antagonista opioide se dispersan en una matriz polimérica que controla la velocidad de administración del agonista opioide. Preferentemente, el depósito de matriz polimérica está soportado sobre una capa de revestimiento impermeable. En lugar de tener una capa adhesiva continua, sin embargo, el diseño de matriz polimérica incluye, preferentemente, un anillo periférico de adhesivo ubicado alrededor del borde de la matriz. Un revestimiento antiadherente protege preferentemente la superficie adhesiva y la superficie de la matriz polimérica. Para administrar el agonista opioide, se retira el revestimiento antiadherente para exponer la matriz polimérica y el anillo de adhesivo sensible a la presión, y el dispositivo entra en contacto con la piel. El anillo de adhesivo sostiene el dispositivo contra la piel para que la matriz polimérica entre en contacto directamente con la piel. Cuando la matriz polimérica entra en contacto con la piel, el agonista opioide se difunde fuera de la matriz polimérica, entra en contacto con la piel del paciente y penetra en la piel. La velocidad de administración del agonista opioide generalmente está determinada por la velocidad de difusión del opioide fuera de la matriz polimérica. El derivado de N-óxido del antagonista opioide, que puede estar presente en cualquier lugar de la matriz polimérica, por otro lado, o no se difunde fuera de la matriz polimérica y/o hacia la piel
55
60
65

o, si lo hace, lo hace en una cantidad insuficiente para inhibir el efecto analgésico del agonista opioide.

El dispositivo de administración transdérmica de tipo fármaco en adhesivo comprende el agonista opioide y el derivado de N-óxido del antagonista opioide disperso directamente en una matriz adhesiva sensible a la presión. La matriz adhesiva se soporta, preferentemente, en la parte superior con una película de soporte impermeable y en el lado que mira a la piel con un revestimiento antiadherente impermeable. Para administrar el agonista opioide, se retira el revestimiento antiadherente para exponer la matriz adhesiva, y el dispositivo entra en contacto con la piel. La matriz adhesiva funciona para adherir el dispositivo a la piel y, normalmente, para controlar la velocidad de administración del agonista opioide. Similar al diseño de matriz polimérica, el diseño de fármaco en adhesivo permite que el agonista opioide se difunda fuera de la matriz adhesiva, entre en contacto con la piel del paciente y penetre en la piel. La velocidad de administración del agonista opioide generalmente está determinada por la velocidad de difusión del agonista opioide fuera de la matriz adhesiva. La velocidad de administración es tal que se administra al paciente una cantidad analgésicamente efectiva del agonista opioide. En contraste, el derivado de N-óxido del antagonista opioide, que puede estar presente en cualquier parte de la matriz adhesiva, no se difunde fuera de la matriz adhesiva y dentro de la piel o lo hace en una cantidad insuficiente para inhibir el efecto analgésico del agonista opioide.

Cualquier membrana de control de la velocidad conocida por los expertos en la técnica puede usarse en el dispositivo de administración transdérmica de la invención. Los materiales adecuados para las membranas de control de la velocidad incluyen polietileno; polipropileno; copolímeros de etileno/propileno; copolímeros de etileno/acrilato de etilo; copolímeros de etileno/acetato de vinilo; poliacrilatos; polimetacrilatos; elastómeros de silicona; polidimetilsiloxanos de calidad médica; caucho de neopreno; poliisobutileno; polietileno clorado; cloruro de polivinilo; copolímero de cloruro de vinilo-acetato de vinilo; polímero de polimetacrilato (hidrogel); cloruro de polivinilideno; poli(tereftalato de etileno); caucho de butilo; cauchos de epiclorhidrina; copolímero de etileno-alcohol vinílico; copolímero de etilenviniloxietanol; copolímeros de silicona, por ejemplo copolímeros de polisiloxano-policarbonato, copolímeros de óxido de polisiloxano y polietileno, copolímeros de polisiloxano-polimetacrilato, copolímeros de polisiloxano-alquileo (por ejemplo, copolímeros de polisiloxano-etileno), copolímeros de polisiloxano-alquileosilano (por ejemplo, copolímeros de polisiloxanoetilenosilano); polímeros de celulosa, por ejemplo, metil o etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y ésteres de celulosa; policarbonatos; politetrafluoroetileno; almidones; gelatina; gomas naturales y sintéticas; cualquier otro polímero o fibra natural o sintético; y combinaciones de los mismos.

La capa de soporte puede ser cualquier material adecuado que sea impermeable al contenido del compartimento del depósito, la matriz polimérica o la matriz adhesiva. La capa de soporte sirve, preferentemente, como una cubierta protectora y también puede proporcionar una función de soporte. Los materiales adecuados para películas de soporte son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen polímeros oclusivos, tales como poliuretano, poliésteres, tales como poli(tereftalato de etileno), poliéteramida, copoliéster, poliisobutileno, poliésteres, polietileno de alta y baja densidad, polipropileno, cloruro de polivinilo, láminas de metal y laminados de lámina metálica de películas de polímero adecuadas.

La capa de soporte puede tener cualquier grosor apropiado que proporcione las funciones de protección y soporte deseadas. Un grosor adecuado será de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 micrómetros. Los materiales y el grosor deseables serán evidentes para el experto en la técnica.

La matriz polimérica comprende, preferentemente, un compuesto de fórmula (I), un agente activo (por ejemplo, agonista opioide) y un polímero. El polímero funciona para proporcionar una matriz en la que el compuesto de fórmula (I) y el agente activo, por ejemplo, agonista opioide, se pueda distribuir de forma homogénea. Generalmente, los polímeros presentes en la capa de fármaco son polímeros biológicamente aceptables capaces de formar paredes o recubrimientos delgados a través de los cuales los productos farmacéuticos pueden pasar a una velocidad controlada. Los materiales adecuados para la matriz polimérica son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen polietileno; polipropileno; copolímeros de etileno/propileno; copolímeros de etileno/acrilato de etilo; copolímeros de etileno/acetato de vinilo; elastómeros de silicona, especialmente los polidimetilsiloxanos de calidad médica; caucho de neopreno; poliisobutileno; polietileno clorado; cloruro de polivinilo; copolímero de cloruro de vinilo-acetato de vinilo; polímero de polimetacrilato (hidrogel); cloruro de polivinilideno; poli(tereftalato de etileno); caucho de butilo; cauchos de epiclorhidrina; copolímero de etileno-alcohol vinílico; copolímero de etilenviniloxietanol; copolímeros de silicona, por ejemplo, copolímeros de polisiloxano-policarbonato, copolímeros de óxido de polisiloxano y polietileno, copolímeros de polisiloxano-policarbonato, copolímeros de polisiloxano-alquileo (por ejemplo, copolímeros de polisiloxano-etileno), copolímeros de polisiloxano-alquileosilano (por ejemplo, copolímeros de polisiloxanoetilenosilano); polímeros de celulosa, por ejemplo, metilcelulosa o etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y ésteres de celulosa; policarbonatos; politetrafluoroetileno; y combinaciones de los mismos. En una realización, la matriz polimérica tiene una temperatura de transición vítrea por debajo de la temperatura ambiente. El polímero puede, aunque no necesariamente, tener un grado de cristalinidad a temperatura ambiente.

Las unidades o sitios monoméricos de reticulación pueden incorporarse en los polímeros. Por ejemplo, los monómeros de reticulación pueden incorporarse en polímeros de poliacrilato. Los monómeros reticulantes pueden,

por ejemplo, proporcionar sitios para reticular la matriz polimérica después de dispersar el agonista opioide y el derivado de N-óxido del antagonista opioide, en el polímero. Los monómeros de reticulación conocidos para polímeros de poliacrilato incluyen, por ejemplo, ésteres polimetacrílicos de polioles, tales como diacrilato de butileno, dimetacrilato de butileno y trimetacrilato de trimetilolpropano. Otros monómeros que proporcionan sitios de reticulación incluyen acrilato de alilo, metacrilato de alilo y maleato de dialilo.

La matriz polimérica puede tener cualquier grosor apropiado que proporcione la cantidad deseada de compuesto de fórmula (I) y agente activo, por ejemplo, agonista opioide y administre el agente activo por vía transdérmica a una velocidad tal que se logra un efecto terapéutico. Los materiales y el grosor deseables serán evidentes para el experto en la técnica.

Los materiales adecuados para la matriz adhesiva sensible a la presión son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, poliisobutilenos, polisiloxanos, copolímeros de poliacrilato (ésteres poliacrílicos), adhesivos a base de caucho natural/goma karaya, hidrogeles, polímeros hidrofílicos y poliuretanos. El adhesivo puede incluir además monómeros modificadores, adherentes, plastificantes, cargas, ceras, aceites y otros aditivos para impartir las propiedades adhesivas deseadas.

La capa adhesiva puede tener cualquier grosor apropiado que proporcione la adherencia necesaria a la piel del paciente. Los materiales y el grosor deseables serán evidentes para el experto en la técnica.

Los dispositivos de administración transdérmica preferentes también comprenden una capa protectora extraíble o revestimiento antiadherente. La capa protectora extraíble se retira antes de la aplicación y, preferentemente, comprende los mismos materiales utilizados para la producción de la capa de soporte descrita anteriormente, siempre que se hagan extraíbles, por ejemplo, mediante un tratamiento de silicona. Otras capas protectoras extraíbles son, por ejemplo, politetrafluoroetileno, papel tratado, alofano y cloruro de polivinilo. Preferentemente, la capa protectora extraíble está en contacto con la capa adhesiva y proporciona un medio conveniente para mantener la integridad de la capa adhesiva hasta el momento de aplicación deseado.

La capa protectora extraíble puede tener cualquier grosor apropiado que proporcionará la protección necesaria a la capa adhesiva antes de la aplicación. Los materiales y el grosor deseables serán evidentes para el experto en la técnica.

El dispositivo de administración transdérmica puede incluir, opcionalmente, uno o más potenciadores de penetración, que aumentan la velocidad a la que el agonista opioide penetra a través de la piel del paciente. Preferentemente, el potenciador de la penetración no mejora la penetración del derivado de N-óxido del antagonista opioide. Preferentemente, el potenciador de la penetración penetra la membrana de control de la velocidad o se difunde fuera de la matriz polimérica o matriz adhesiva para que pueda entrar en contacto con la piel del paciente y mejorar la penetración del agonista opioide a través de la piel del paciente. Los potenciadores de la penetración adecuados para su uso en los dispositivos y composiciones de administración transdérmica de la invención incluyen, por ejemplo, alcoholes C₂₋₄, por ejemplo, etanol e isopropanol, monolaurato de polietilenglicol, polietilenglicol-3-lauramida, dimetillauramida, trioleato de sorbitán, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos que tienen de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 átomos de carbono, monoglicéridos o mezclas de monoglicéridos de ácidos grasos que tienen un contenido total de monoésteres de al menos 51 % cuando los monoésteres son aquellos con de 10 a 20 átomos de carbono, y mezclas de mono-, di y triglicéridos de ácidos grasos. Los ácidos grasos adecuados incluyen, por ejemplo, ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico y ácido palmítico. Los potenciadores de permeación de monoglicéridos incluyen, por ejemplo, monooleato de glicerol, monolaurato de glicerol y monolinoleato de glicerol.

La composición puede comprender opcionalmente además uno o más aditivos usados convencionalmente en composiciones diseñadas para su uso en dispositivos de administración transdérmica. Por ejemplo, la composición también puede incluir uno o más conservantes o agentes bacteriostáticos, por ejemplo, hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, clorocresol, cloruro de benzalconio; u otros principios activos, tales como agentes antimicrobianos, particularmente antibióticos; anestésicos; otros analgésicos; y agentes antipruríticos.

Generalmente, el tamaño del dispositivo puede variar de aproximadamente 1 cm² a más de 200 cm² y, normalmente, está entre aproximadamente 5-50 cm². Los métodos para fabricar dispositivos de administración transdérmica son bien conocidos por los expertos en la materia.

El experto puede determinar fácilmente una cantidad apropiada de la composición de la invención para incluir en un dispositivo de administración transdérmica. La cantidad total de agonista opioide proporcionado es generalmente suficiente para proporcionar analgesia. La cantidad total de agonista opioide administrado a un paciente en una dosis variará dependiendo de numerosos factores, incluida la naturaleza del agonista opioide, el peso del paciente, la intensidad del dolor, la naturaleza de otros agentes terapéuticos que se administran, etc.

La cantidad total de derivado de N-óxido del antagonista opioide proporcionado es generalmente suficiente para inhibir o minimizar el efecto de euforia inducido por el agonista opioide que de otro modo se lograría si la

composición se administrara por una vía diferente a la transdérmica, particularmente oral o parental. La cantidad total de derivado de N-óxido del antagonista opioide variará dependiendo de varios factores, incluida la naturaleza del agonista opioide presente, la naturaleza del derivado de N-óxido del antagonista opioide, el peso del paciente, el régimen de tratamiento general, etc.

5 Los dispositivos de administración transdérmica preferentes de la presente invención liberan agente activo, por ejemplo, agonista opioide, en una velocidad de liberación controlada. El perfil de liberación preciso puede alterarse mediante, por ejemplo, variación del tamaño del dispositivo, su composición y/o la concentración de agonista opioide presente. Otros dispositivos de administración transdérmica preferentes no liberan esencialmente ningún compuesto de fórmula (I) cuando se usan por vía transdérmica. Preferentemente, menos del 10 % en peso, más preferentemente, menos del 5 % en peso y aún más preferentemente menos del 1 % en peso del compuesto de fórmula (I) originalmente presente en el dispositivo se administra por vía transdérmica cuando se aplica un sistema de la presente invención a la piel durante 72-168 horas, por ejemplo, 168 horas.

15 Las composiciones y dispositivos de administración transdérmica preferentes de la presente invención son resistentes a la manipulación. Como se usa en el presente documento, la expresión "resistente a la manipulación" se refiere a composiciones y dispositivos de administración transdérmica que no proporcionan a un abusador el contenido con disolvente e inyecta la solución resultante con un efecto de euforia.

20 La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un derivado de N-óxido de un antagonista opioide, o una sal del mismo, y un agonista opioide, o una sal del mismo, como se ha descrito anteriormente para uso en medicina, y particularmente para uso en el tratamiento del dolor.

25 Los métodos para tratar a un sujeto que necesita alivio del dolor comprenden administrar al sujeto una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente en el presente documento. Un método preferente para tratar o prevenir el dolor en un paciente es administrar por vía transdérmica al paciente que lo necesita una cantidad analgésicamente efectiva de una composición como se ha descrito anteriormente en el presente documento, con el dispositivo de administración transdérmica de la invención. Los métodos para tratar o prevenir el dolor en un paciente comprenden poner en contacto la piel de un paciente que lo necesita con un dispositivo de administración transdérmica como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, la composición presente en los dispositivos de la invención comprende una cantidad analgésicamente efectiva de un agonista opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un derivado de N-óxido del antagonista opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad suficiente para inhibir el efecto de euforia del opioide, en el que el contacto es por una cantidad de tiempo suficiente para tratar o prevenir el dolor. Preferentemente, el paciente es un ser humano.

35 El dolor tratado o prevenido como se ha descrito en el presente documento anteriormente puede ser dolor agudo o dolor crónico. Por ejemplo, el dolor puede ser dolor de cáncer, dolor central, dolor del parto, dolor de infarto de miocardio, dolor pancreático, dolor de cólico, dolor postoperatorio, dolor por cefalea, dolor muscular y dolor óseo.

40 En los métodos preferentes de la invención, la composición, preferentemente a través de un dispositivo de administración transdérmica, entra en contacto con la piel del paciente, y el agonista opioide se libera y se absorbe a través de la piel del paciente. Una vez absorbido, el agonista opioide entra en el sistema circulatorio del paciente proporcionando una cantidad analgésicamente efectiva del agonista opioide. Preferentemente, el dispositivo de administración transdérmica entra en contacto con la piel de un paciente durante aproximadamente 12 horas a 45 aproximadamente 2 semanas y, más preferentemente, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 1 semana. En otra realización, el dispositivo de administración transdérmica entra en contacto con la piel del paciente durante aproximadamente 3 días a aproximadamente 1 semana.

Descripción de las figuras

50 La figura 1 muestra las estructuras de derivados de N-óxido de antagonistas opioides preferentes presentes en composiciones preferentes y dispositivos de administración transdérmica de la presente invención; la figura 2 es un esquema de un dispositivo de administración transdérmica de tipo depósito preferente de la invención; la figura 3 es un esquema de un dispositivo de administración transdérmica de matriz polimérica preferente de la presente invención; la figura 4 es un esquema de un dispositivo de administración transdérmica de fármaco en adhesivo preferente de la presente invención; la figura 5 es un gráfico que muestra la penetración cutánea *in vitro* de un agonista opioide de un parche transdérmico prototipo que comprende un agonista opioide y N-óxido de naloxona; la figura 6 es un gráfico que muestra la concentración media de naloxona en plasma humano durante 2 horas a 37 °C (10 ng/ml de N-óxido de naloxona); la figura 7 es un gráfico que muestra la concentración media de N-óxido de naloxona en plasma humano durante 2 horas a 37 °C (10 ng/ml de N-óxido de naloxona); la figura 8 es un gráfico que muestra la concentración media de naloxona en plasma humano durante 2 horas a 65 37 °C (50 ng/ml de N-óxido de naloxona);

la figura 9 es un gráfico que muestra la concentración media de N-óxido de naloxona en plasma humano durante 2 horas a 37 °C (50 ng/ml de N-óxido de naloxona);

la figura 10 es un gráfico que muestra la concentración media de naloxona en plasma humano durante 2 horas a 37 °C (250 ng/ml de N-óxido de naloxona);

5 la figura 11 es un gráfico que muestra la concentración media de N-óxido de naloxona en plasma humano durante 2 horas a 37 °C (250 ng/ml de N-óxido de naloxona);

la figura 12 es un gráfico que muestra la concentración media de naloxona en sangre entera humana durante 2 horas a 37 °C (10 ng/ml de N-óxido de naloxona);

10 la figura 13 es un gráfico que muestra la concentración media de N-óxido de naloxona en sangre entera humana durante 2 horas a 37 °C (10 ng/ml de N-óxido de naloxona);

la figura 14 es un gráfico que muestra la concentración media de naloxona en sangre entera humana durante 2 horas a 37 °C (50 ng/ml de N-óxido de naloxona);

la figura 15 es un gráfico que muestra la concentración media de N-óxido de naloxona en sangre entera humana durante 2 horas a 37 °C (50 ng/ml de N-óxido de naloxona);

15 la figura 16 es un gráfico que muestra la concentración media de naloxona en sangre entera humana durante 2 horas a 37 °C (250 ng/ml de N-óxido de naloxona); y

la figura 17 es un gráfico que muestra la concentración media de N-óxido de naloxona en sangre entera humana durante 2 horas a 37 °C (250 ng/ml de N-óxido de naloxona)

20 Descripción detallada de las figuras

La figura 2 representa un dispositivo de administración transdérmica de tipo depósito preferente de la invención. El dispositivo 10 de administración transdérmica comprende un depósito 11, normalmente en forma de una solución o una dispersión 12, que tiene dispersa en su interior una composición como se ha descrito anteriormente en el presente documento, es decir, una composición que comprende un agonista opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 13 y un derivado de N-óxido de un antagonista opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 14.

30 El depósito 11 está dispuesto entre una película de soporte impermeable 15, una membrana 16 de control de velocidad y un adhesivo 17 sensible a la presión. Se aplica un revestimiento antiadherente 18 a la capa adhesiva 17 sensible a la presión y se retira antes de su uso. En una realización preferente, el agonista opioide y el derivado de N-óxido del antagonista opioide se dispersan uniformemente por todo el depósito.

35 La figura 3 representa un dispositivo de administración transdérmica de matriz polimérica preferente de la invención. El dispositivo 20 de administración transdérmica comprende un depósito 21 en forma de una matriz polimérica 22, que tiene dispersa en su interior una composición como se ha descrito anteriormente en el presente documento, es decir, una composición que comprende un agonista opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 23 y un derivado de N-óxido de un antagonista opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 24. Preferentemente, el agonista opioide y el derivado de N-óxido del antagonista opioide se dispersan uniformemente por toda la matriz polimérica. La matriz polimérica 21 está soportada sobre una capa de soporte 25 impermeable y tiene un anillo periférico de adhesivo 26 ubicado alrededor del borde del parche. Se aplica un revestimiento antiadherente 28 al anillo periférico del adhesivo 26 y la matriz polimérica 22 y se retira antes de su uso.

45 La figura 4 representa un dispositivo de administración transdérmica de fármaco en adhesivo preferente de la invención. El dispositivo 30 de administración transdérmica comprende una matriz adhesiva 31 que tiene dispersa en su interior una composición como se ha descrito anteriormente en el presente documento, es decir, una composición que comprende un agonista opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 32 y un derivado de N-óxido de un antagonista opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 33. Preferentemente, el agonista opioide y el derivado de N-óxido del antagonista opioide se dispersan uniformemente por toda la matriz adhesiva. La matriz adhesiva 31 está soportada sobre una capa de soporte 34 impermeable y tiene un revestimiento antiadherente 35 impermeable en el lado que está frente a la piel que se retira antes de su uso.

Ejemplos

55 Determinación de pK_a y $\log P$ de base libre de naloxona y N-óxido de naloxona

El análisis de pK_a se realizó utilizando un método pH-métrico.

60 La muestra se tituló en una titulación triple de pH metría de pH 2,0-12,0 a concentraciones de 1,6-1,2 mM para la base libre de naloxona y 1,7-1,4 mM para N-óxido de naloxona en condiciones acuosas. No se observó precipitación ni degradación y se determinaron dos pK_a a partir de los datos potenciométricos.

El $\log P$ se determinó utilizando el método potenciométrico (método pH-métrico).

65 La muestra se tituló en varias proporciones de octanol/agua en dos titulaciones que cubren el intervalo de pH 2,0-12,0 a concentraciones de 1,9-1,1 mM. El desplazamiento de los pK_a acuosos en presencia de octanol se usó para

determinar el log P de las especies neutras.

Los resultados se muestran en la tabla a continuación.

Base libre de naloxona				
pKa	Tipo	T/°C	Ambiente iónico	Método
8,07±0,01	Base	25,0	KCl 0,15 M	pH-métrico
9,1560,01	Ácido	25,0	KCl 0,15 M	pH-métrico
LogP	Especie	T/°C	Ambiente iónico	Método
1,97±0,01	Neutro	25,0	KCl 0,15 M	pH-métrico
N-óxido de naloxona				
pKa	Tipo	T/°C	Ambiente iónico	Método
2,96±0,01	Base	25,0	KCl 0,15 M	pH-métrico
8,55±0,01	Ácido	25,0	KCl 0,15 M	pH-métrico
LogP	Especie	T/°C	Ambiente iónico	Método
-0,42±0,01	Neutro	25,0	KCl 0,15 M	pH-métrico

5 Un valor de logP de alrededor de 3 generalmente se considera deseable para un compuesto que se administrará mediante administración transdérmica pasiva. La base libre de naloxona tiene un valor de logP de 1,97 y, por lo tanto, tiene el potencial de atravesar la piel. El N-óxido de naloxona, sin embargo, tiene un valor de logP de -0,42, lo que indica que no puede administrarse mediante administración transdérmica pasiva a través de la piel.

10 Determinación de la permeación intrínseca *in vitro* en la piel de naloxona y N-óxido de naloxona

15 La determinación de la permeación de la piel *in vitro* se realizó con soluciones saturadas de las especies antagonistas respectivas. Por lo tanto, se pesó un exceso del antagonista en tampón fosfato de pH 5,0 y se agitó durante la noche. Se vigiló el pH y, en caso necesario, se ajustó. Las células se incubaron a 32 °C. Las soluciones se filtraron a través de un filtro de jeringa (1 µm de PTFE) antes de la aplicación en las células de difusión. Se determinaron las concentraciones de las soluciones.

20 Se utilizaron células de difusión (hechas de vidrio) con una aplicación vertical y un volumen de 5 ml. La piel humana utilizada para el análisis provino de una operación estética. La piel del vientre de donantes femeninas se suministró mediante cirugía plástica. Después de la llegada, la piel se verificó visualmente para comprobar si tenía cicatrices o estrías. Se cortó una capa de 200-400 µm con un dermatomo. Se extrajo de la piel un área de permeación de 0,82 cm².

25 La célula de difusión consiste en una cámara donante y un compartimento receptor, la piel se fija entre ambos. La obtención de muestras y la reposición de volumen se ejecutaron mediante un muestreador automático. Más detalles de la configuración se indican en la siguiente tabla.

Célula	Celdas de Franz de 5 ml, vertical; área de permeación 0,82 cm ² , n = 7 por variante más blancos
Piel	Piel humana de grosor dividido (200-400 µm de grosor) preparada usando un dermatomo; sexo femenino; vientre del sitio del cuerpo
Volumen de prueba	5 ml
Revoluciones	Barras de agitación magnética 2 x 5 mm
Tiempo de obtención de muestras	6, 12, 18, 24, 36, 48, 60 y 72 horas
Volumen de muestra	4,5 ml
Volumen reemplazado	4,5 ml
Temperatura	32 °C
Velocidad de agitación	350 rpm
Medio aceptor	Tampón fosfato pH 5,0; Se disolvieron 1,36 g de KH ₂ PO ₄ en 500 ml de agua Milli-Q. El valor de pH se ajusta a 5,0 ± 0,05 con solución de ácido fosfórico o de hidróxido de potasio.

(continuación)

Solución de donante o parche transdérmico	Solución saturada del antagonista en tampón fosfato pH 5,0: (se disolvieron 1,36 g de KH_2PO_4 en 500 ml de agua Milli-Q. El valor de pH se ajusta a $5,0 \pm 0,05$ con solución de ácido fosfórico o de hidróxido de potasio). Se coloca el TDS sobre la piel y se presiona durante un corto periodo de tiempo de 10 s. Se aplica el parche adherido a la piel en la celda de Franz, que luego se coloca en la incubadora para la permeación. A cada tiempo de muestreo, un muestreador automático tomó una muestra y se reemplazó el mismo volumen. Se transfirieron alícuotas de la solución de muestra a viales de HPLC para su análisis.
Materiales/reactivos	Aglutinante KBS. Prosense AutoPlus/Maximiser. Celda de Franz. Pipeta. Dermatomo, HPLC - Dionex Ultimate, viales de vidrio con tapas

La determinación de naloxona y N-óxido de naloxona en el medio aceptor de las muestras de permeación de la piel *in vitro* (fase del receptor) se realizó por HPLC con detección UV. La concentración de las soluciones saturadas y la concentración de antagonista permeada en el medio receptor se muestra en la tabla a continuación.

5

Antagonista	Concentración de solución saturada c [mg/ml]	Masa del API del donante en el valor medio del receptor [µg]	Desviación estándar relativa [%]
Naloxona	4,46	38,37 (n = 5)	45,70
N-óxido de naloxona	3,96	ND (n = 5)	-

ND = ninguno detectado
El N-óxido de naloxona no penetraba en la piel.

Prototipo de parche transdérmico que comprende N-óxido de naloxona y un agonista opiode

10 El N-óxido de naloxona se incorporó en un prototipo de parche transdérmico junto con un agonista opiode. La proporción entre el N-óxido de naloxona con respecto al agonista opiode en el parche fue 1:1, 3:1 o 5:1 en peso. Se prepararon lotes de parches pesando las cantidades apropiadas del agonista opiode, N-óxido de naloxona y matriz de parche seco de poli(met)acrilato y disolución en acetato de etilo. El sistema de disolvente de matriz se añadió y se agitó durante 30 minutos en un agitador magnético para producir una mezcla homogénea. Después de mezclar, la mezcla de fármaco/polímero se fundió a mano sobre un revestimiento antiadherente, Loparex Prime Liner FL 15 2000. La fundición se realizó con una cuchilla de fundición de ancho variable para lograr una matriz de peso de área seca objetivo de 55 g/m². A continuación, la masa fundida se secó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se transfirió a un horno de convección y se secó a 70 °C durante 15 minutos y a 100 °C durante 5 minutos. Finalmente, las masas fundidas secas se laminaron a mano con un soporte oclusivo, Scotchpak 9738 y se cortaron parches del laminado con troqueles de corte de 0,82 cm² para permeación de la piel y 5 cm² para experimentos de estabilidad.

20 También se prepararon parches, que contienen el agonista opiode, carga de fármaco del 4,5 % (sin N-óxido de naloxona), utilizando un método idéntico.

25 La permeación en la piel *in vitro* del agonista opiode de cada parche se probó usando una celda de Franz como se ha descrito anteriormente. Los resultados se presentan en la figura 5. Los resultados muestran que el agonista opiode atraviesa la piel en presencia de diversas proporciones de N-óxido de naloxona. También se confirmó que no se detectaron niveles detectables de N-óxido a través de la piel, independientemente de la proporción.

30 También se probó la estabilidad de cada uno de los parches durante 6 días a 60 °C. Los resultados se resumen en la tabla siguiente y muestran que el N-óxido de naloxona no afecta a la estabilidad del parche.

Parche	Punto temporal	Suma de impurezas [%]
Agonista de opioides solo 4,5 % de API	Inicial	1,19
	6 días/60 °C	1,34
Agonista de opioides, 4,5 % de N-óxido de naloxona, 13,5 %	Inicial	0,97
	6 días/60 °C	1,50
Agonista de opioides, 4,5 % de N-óxido de naloxona, 4,5 %	Inicial	0,93
	6 días/60 °C	1,43
Agonista de opioides, 4,5 % de N-óxido de naloxona, 22,5 %	Inicial	0,93
	6 días/60 °C	1,02

Determinación de la estabilidad de naloxona y N-óxido de naloxona en muestras de plasma y sangre humanas

ES 2 799 516 T3

El propósito de este experimento fue la medición de las concentraciones de naloxona y N-óxido de naloxona en plasma humano mediante LC-MS/MS. El objetivo fue evaluar la estabilidad *in vitro* de N-óxido de naloxona en plasma y sangre humanos.

- 5 Los procedimientos analíticos seguidos se basaron en los descritos en la "Directriz sobre validación de métodos bioanalíticos", EMA, CHMP, EWP, julio de 2011 y "Documento de reflexión para laboratorios que realizan el análisis o evaluación de muestras de ensayos clínicos, 28 de febrero de 2012, EMA/INS/GCP/532137/2010" con referencia a la "Orientación para la industria, Validación del método bioanalítico", recomendaciones emitidas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM), mayo de 2001, BP.

Patrones de referencia

	Naloxona	N-óxido de naloxona	Naloxona-D5
Proveedor	Cerilliant	Aptuit	Cerilliant
Número de lote	FN093012-03	94048-01	FN093012-02
Condiciones de almacenamiento	-20 °C	TA, Desecado	-20 °C
Fórmula molecular (base libre)	C ₁₉ H ₂₁ NO ₄	C ₁₉ H ₂₁ NO ₅	C ₁₉ H ₁₆ NO ₄ D ₅
Peso Molecular (base libre)	327,38	343,37	332,41
Contenido de agua (%)	2,99 %	0,2 %	0 % (ninguno detectado)
Pureza (%)	Solución certificada de 100 µg/ml	97,82 %	Solución certificada de 100 µg/ml
1 mg de compuesto pesado igual	N/A	0,980	N/A
Aspecto físico	Solución	Sólido blanco	Solución

- 15 El blanco de plasma humano de control y sangre que contiene K2EDTA como anticoagulante, se obtuvo del Servicio de Laboratorio de Ensayos Clínicos o voluntarios BAS y se almacenó a valores nominales de -20 °C y +4 °C, respectivamente, cuando no está en uso.

20 El espectrómetro de masas utilizado fue un API5000 de Applied Biosystems con la siguiente configuración:

Ionización/Interfaz	Positive TurbolonSpray
Temperatura de la fuente	+650 °C
GS1	50 psi
GS2	50 psi
Ajuste de gas de cortina	30 psi
Ajuste de gas de colisión	12 psi
voltaje de pulverización de iones	1000 eV

Procedimiento

- 25 Las concentraciones de naloxona y N-óxido de naloxona en plasma humano se midieron por LC-MS/MS después de la extracción por precipitación de proteínas en el intervalo de calibración de 0,1-25 ng/ml y 0,5-500 ng/ml respectivamente. El propósito del ensayo fue evaluar la estabilidad de la N-óxido de naloxona en plasma humano y sangre entera. Las muestras de estabilidad de N-óxido de naloxona (n = 3 para cada punto de tiempo y concentración) a 10, 50 y 250 ng/ml, se incubaron a +37 °C. El plasma y el plasma generado a partir de sangre entera se analizaron después de la centrifugación a t = 0, 10, 20, 30, 45, 60 y 120 minutos tanto para N-óxido de naloxona como para naloxona.

30 La naloxona en plasma humano se demostró estable a +22 °C y -20 °C durante hasta 24 horas y 156 días, respectivamente.

- 35 Adquisición y procesamiento de datos

40 Todo el control del instrumento, la recogida de datos, la integración del área del pico y el almacenamiento se realizaron con Analyst (versión 1.5.2). Las áreas de los picos se importaron a Watson LIMS (versión 7.2.0.02) para la regresión y cuantificación. La respuesta del espectrómetro de masas (relación de área de pico entre el analito y el patrón interno) de cada patrón de calibración se calculó con un Watson LIMS y se representó frente a la concentración nominal (preparada). Se utilizó un análisis de regresión lineal de mínimos cuadrados ponderado (1/x²) para calcular una ecuación de la línea de calibración. Las concentraciones de naloxona y N-óxido de naloxona en las

muestras de plasma se volvieron a calcular a partir de las líneas de calibración a 3 cifras significativas.

Aceptabilidad de lotes analíticos y reanálisis

5 Todos los resultados citados provienen de lotes que cumplieron los siguientes criterios:

$$\text{RE (error relativo) (\%)} = \frac{(\text{concentración calculada} - \text{concentración nominal}) \times 100}{\text{concentración nominal}}$$

- Al menos el 75 % de los patrones de calibración dentro de +15 % RE (dentro de +20 % RE en el límite inferior de cuantificación (LLOQ)) de sus concentraciones objetivo.
- 10 • Al menos dos tercios de las muestras de CC dentro de +15 % RE de sus respectivos valores objetivo, con al menos 50 % en cada concentración.

Rendimiento del ensayo

15 Todos los lotes indicados cumplieron los criterios de aceptación descritos anteriormente.

Muestras de estabilidad

20 Los resultados obtenidos para todas las muestras de estudio se presentan en la Tabla 1 a la Tabla 12 y los resultados representados se muestran de la figura 6 a la figura 17. Los límites inferiores de cuantificación (LLOQ) para naloxona y N-óxido de naloxona en plasma humano fueron 0,1 y 0,5 ng/ml, respectivamente. Cualquier concentración por debajo de este nivel se indica por debajo del límite de cuantificación (BLQ). Las muestras con concentraciones iniciales superiores al límite superior de cuantificación (25 y 500 mg/ml) se reinyectaron con un volumen de inyección reducido (junto con QC High con volumen de inyección reducido) y las concentraciones de muestra se interpolaron contra una curva de calibración inyectada con un volumen de inyección normal.

Muestras de plasma

30 En t = 0, la cantidad de naloxona presente en las muestras de plasma enriquecidas con N-óxido de naloxona fue comparable a la cantidad presente en las soluciones de enriquecimiento de N-óxido de naloxona. Durante el curso de tiempo de 2 horas hubo una pequeña, pero insignificante, cantidad de conversión de la N-óxido de naloxona en naloxona en el plasma, sin embargo, las muestras de estabilidad analizadas indicaron estabilidad de N-óxido de naloxona en plasma.

35 Muestras de sangre

40 Las muestras de sangre entera enriquecida con N-óxido de naloxona se centrifugaron y se analizó el plasma resultante. A t = 0 había una gran cantidad de naloxona presente en comparación con el plasma, lo que sugiere una liberación instantánea de naloxona (durante la etapa de generación de plasma). Las concentraciones combinadas a t = 0 de N-óxido de naloxona y naloxona son mayores que la cantidad teórica enriquecida de N-óxido de naloxona. Es probable que el valor máximo mayor que el teórico se deba a un efecto de reparto de N-óxido de naloxona en la sangre, es decir, sangre enriquecida con N-óxido de naloxona requerirá un tiempo en equilibrarse entre el volumen de plasma y de las células de sangre entera, habiendo más compuestos disponibles libremente en el plasma que células sanguíneas. Durante el curso de tiempo 2 horas hubo una gran disminución de N-óxido de naloxona en sangre entera con un aumento de naloxona durante el mismo período. Esto muestra que el N-óxido de naloxona se convierte rápidamente en naloxona en la sangre entera.

Tabla 1: Concentraciones de naloxona en muestras de plasma humano (10 ng/ml)

Minutos	0	10	20	30	45	60	120
Replicado 1	0,351	0,323	0,388	0,383	0,499	0,525	0,610
Replicado 2	0,330	0,384	0,365	0,451	0,437	0,535	0,644
Replicado 3	0,345	0,370	0,401	0,443	0,448	0,473	0,659
Media	0,342	0,359	0,385	0,426	0,461	0,511	0,638
D.T.	0,0108	0,0320	0,0182	0,0372	0,0331	0,0333	0,0251
% CV	3,2	8,9	4,7	8,7	7,2	6,5	3,9
n	3	3	3	3	3	3	3

ES 2 799 516 T3

Tabla 2: Concentraciones de N-óxido de naloxona en muestras de plasma humano (10 ng/ml)

Minutos	0	10	20	30	45	60	120
Replicado 1	9,93	9,61	10,6	9,37	10,7	10,3	10,4
Replicado 2	9,87	10,4	10,3	10,1	10,0	10,6	10,1
Replicado 3	10,2	10,7	9,93	10,4	10,4	10,1	10,4
Media	10,0	10,2	10,3	9,96	10,4	10,3	10,3
D.T.	0,176	0,563	0,336	0,530	0,351	0,252	0,173
% CV	1,8	5,5	3,3	5,3	3,4	2,4	1,7
n	3	3	3	3	3	3	3

Tabla 3: Concentraciones de naloxona en muestras de plasma humano (50 ng/ml)

Minutos	0	10	20	30	45	60	120
Replicado 1	1,74	1,62	1,85	1,96	2,00	2,50	3,06
Replicado 2	1,55	1,89	1,77	1,87	2,15	2,36	2,95
Replicado 3	1,38	1,82	1,74	1,87	2,24	2,34	3,17
Media	1,56	1,78	1,79	1,90	2,13	2,40	3,06
D.T.	0,180	0,140	0,0569	0,0520	0,121	0,0872	0,110
% CV	11,5	7,9	3,2	2,7	5,7	3,6	3,6
n	3	3	3	3	3	3	3

5

Tabla 4: Concentraciones de N-óxido de naloxona en muestras de plasma humano (50 ng/ml)

Minutos	0	10	20	30	45	60	120
Replicado 1	48,5	43,4	50,1	46,9	47,6	50,0	47,6
Replicado 2	45,6	48,7	47,1	44,1	49,1	46,0	43,9
Replicado 3	40,5	45,8	48,1	47,9	45,4	48,1	46,8
Media	44,9	46,0	48,4	46,3	47,4	48,0	46,1
D.T.	4,05	2,65	1,53	1,97	1,86	2,00	1,95
% CV	9,0	5,8	3,2	4,3	3,9	4,2	4,2
n	3	3	3	3	3	3	3

Tabla 5: Concentraciones de naloxona en muestras de plasma humano (250 ng/ml)

Minutos	0	10	20	30	45	60	120
Replicado 1	9,47	8,44	8,98	9,92	10,3	12,5	15,7
Replicado 2	8,69	8,87	9,12	9,98	10,4	11,7	15,9
Replicado 3	8,54	8,86	9,53	9,88	10,8	12,0	14,2
Media	8,90	8,72	9,21	9,93	10,5	12,1	15,3
D.T.	0,499	0,245	0,286	0,0503	0,265	0,404	0,929
% CV	5,6	2,8	3,1	0,5	2,5	3,3	6,1
n	3	3	3	3	3	3	3

Tabla 6: Concentraciones de N-óxido de naloxona en muestras de plasma humano (250 ng/ml)

Minutos	0	10	20	30	45	60	120
Replicado 1	236	218	228	231	225	242	239
Replicado 2	233	234	241	229	228	229	226
Replicado 3	229	223	226	226	230	221	211
Media	233	225	232	229	228	231	225

10

(continuación)

Minutos	0	10	20	30	45	60	120
D.T.	3,51	8,19	8,14	2,52	2,52	10,6	14,0
% CV	1,5	3,6	3,5	1,1	1,1	4,6	6,2
n	3	3	3	3	3	3	3

Tabla 7: Concentraciones de naloxona en muestras de sangre entera humana (10 ng/ml)

Minutos	0	10	20	30	45	60	120
Replicado 1	4,52	3,79	4,62	5,42	5,94	6,61	7,26
Replicado 2	4,36	3,47	4,21	5,39	6,28	6,40	7,34
Replicado 3	5,11	3,32	4,33	4,70	5,94	6,66	6,98
Media	4,66	3,53	4,39	5,17	6,05	6,56	7,19
D.T.	0,395	0,240	0,211	0,407	0,196	0,138	0,189
% CV	8,5	6,8	4,8	7,9	3,2	2,1	2,6
n	3	3	3	3	3	3	3

Tabla 8: Concentraciones de N-óxido de naloxona en muestras de sangre entera humana (10 ng/ml)

Minutos	0	10	20	30	45	60	120
Replicado 1	7,95	5,94	4,70	2,77	2,18	1,79	1,55
Replicado 2	7,69	6,11	4,15	3,14	2,27	1,81	1,57
Replicado 3	6,70	6,01	4,75	3,47	2,01	2,02	1,41
Media	7,45	6,02	4,53	3,13	2,15	1,87	1,51
D.T.	0,660	0,0854	0,333	0,350	0,132	0,127	0,0872
% CV	8,9	1,4	7,4	11,2	6,1	6,8	5,8
n	3	3	3	3	3	3	3

5

Tabla 9: Concentraciones de naloxona en muestras de sangre entera humana (50 ng/ml)

Minutos	0	10	20	30	45	60	120
Replicado 1	15,8	19,2	20,5	25,4	24,0	27,1	29,6
Replicado 2	21,4	19,6	21,4	25,1	23,2	25,2	31,5
Replicado 3	16,7	18,4	19,6	23,3	21,9	26,2	31,7
Media	18,0	19,1	20,5	24,6	23,0	26,2	30,9
D.T.	3,01	0,611	0,900	1,14	1,06	0,950	1,16
% CV	16,7	3,2	4,4	4,6	4,6	3,6	3,8
n	3	3	3	3	3	3	3

Tabla 10: Concentraciones de N-óxido de naloxona en muestras de sangre entera humana (50 ng/ml)

Minutos	0	10	20	30	45	60	120
Replicado 1	48,9	26,0	20,3	15,9	14,1	10,7	3,99
Replicado 2	41,3	25,0	21,1	15,2	14,1	10,6	4,51
Replicado 3	46,0	26,8	19,9	16,9	15,1	10,0	4,22
Media	45,4	25,9	20,4	16,0	14,4	10,4	4,24
D.T.	3,84	0,902	0,611	0,854	0,577	0,379	0,261
% CV	8,5	3,5	3,0	5,3	4,0	3,6	6,2
n	3	3	3	3	3	3	3

10

ES 2 799 516 T3

Tabla 11: Concentraciones de naloxona en muestras de sangre entera humana (250 ng/ml)

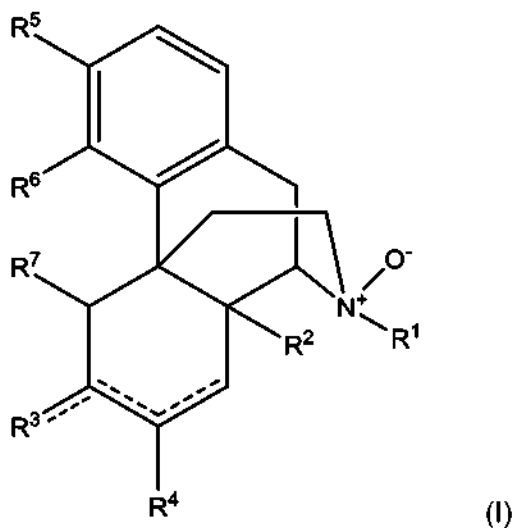
Minutos	0	10	20	30	45	60	120
Replicado 1	62,1	64,8	81,1	88,2	112	104	127
Replicado 2	60,3	75,5	85,3	93,3	108	108	124
Replicado 3	61,1	62,4	84,1	87,8	112	100	129
Media	61,2	67,6	83,5	89,8	111	104	127
D.T.	0,902	6,97	2,16	3,07	2,31	4,00	2,52
% CV	1,5	10,3	2,6	3,4	2,1	3,8	2,0
n	3	3	3	3	3	3	3

Tabla 12: Concentraciones de N-óxido de naloxona en muestras de sangre entera humana (250 ng/ml)

Minutos	0	10	20	30	45	60	120
Replicado 1	245	135	107	99,0	78,2	73,9	46,8
Replicado 2	254	143	111	96,8	80,8	65,5	52,8
Replicado 3	265	144	115	97,1	85,3	67,7	48,3
Media	255	141	111	97,6	81,4	69,0	49,3
D.T.	10,0	4,93	4,00	1,19	3,59	4,36	3,12
% CV	3,9	3,5	3,6	1,2	4,4	6,3	6,3
n	3	3	3	3	3	3	3

REIVINDICACIONES

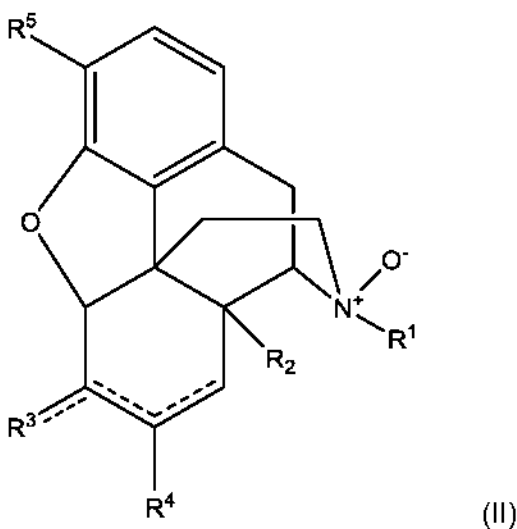
1. Un dispositivo de administración transdérmica que comprende una composición farmacéutica, en el que dicha composición comprende un derivado de N-óxido de un antagonista opiode de fórmula (I), o una sal del mismo, y un agonista opiode o una sal del mismo:



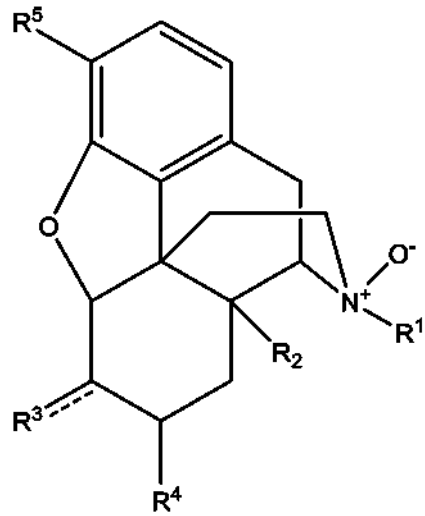
en la que

- 10 R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido y alquenilo C_{2-8} opcionalmente sustituido;
 R^2 se selecciona entre OH, H, O-alquilo C_{1-8} , NHCOR, NR^1COR , $CONR^1R$ y CONHR en donde R es un grupo hidrocarbilo o R^2 forma un puente hacia el carbono al que está unido R^3 ;
 15 R^3 se selecciona entre O, CH_2 , N- NH_2 o un grupo de enlace a un segundo derivado de N-óxido de un antagonista opiode o una sal del mismo cuando el enlace discontinuo está presente y se selecciona entre OH, H, O-alquilo C_{1-8} , $OCOR^1$, $O(CH_2CH_2(CH_2)_yO)_xCH_3$ en donde x es 1-10 e y es 0-3, $N(R^1)_2$, NR^1COR , NHCOR, $CONR^1R$, CONHR, en donde R es un grupo hidrocarbilo o un grupo de enlace a un segundo derivado de N-óxido de un antagonista opiode o una sal del mismo, cuando el enlace discontinuo está ausente y R^4 se selecciona entre H, CONHR, $CONR^1R$, NHCOR, NR^1COR y $C(OH)(R^1)_2$, en donde R es un grupo hidrocarbilo; o
 20 R^3 y R^4 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclo o un grupo de enlace a un segundo derivado de N-óxido de un antagonista opiode o una sal del mismo;
 R^5 se selecciona entre OH, O-alquilo C_{1-8} , $OCOR^1$, H y $CONH_2$;
 cada uno de R^6 y R^7 se selecciona independientemente entre H, OH y O-alquilo C_{1-8} o R^6 y R^7 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de dihidrofurano; y
 25 cada enlace discontinuo en el anillo de ciclohexilo puede estar presente o ausente con la condición de que puedan no estar presentes ambos.

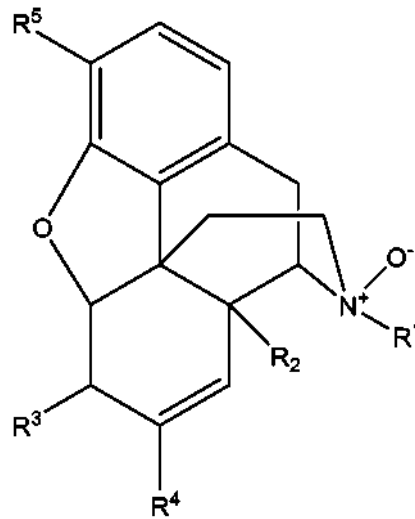
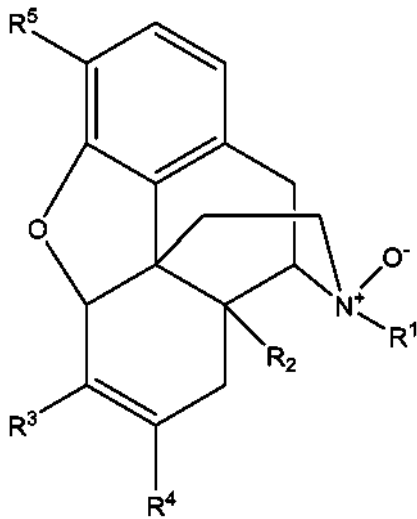
2. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho derivado de N-óxido es de fórmulas (II) o (IIIa):



30

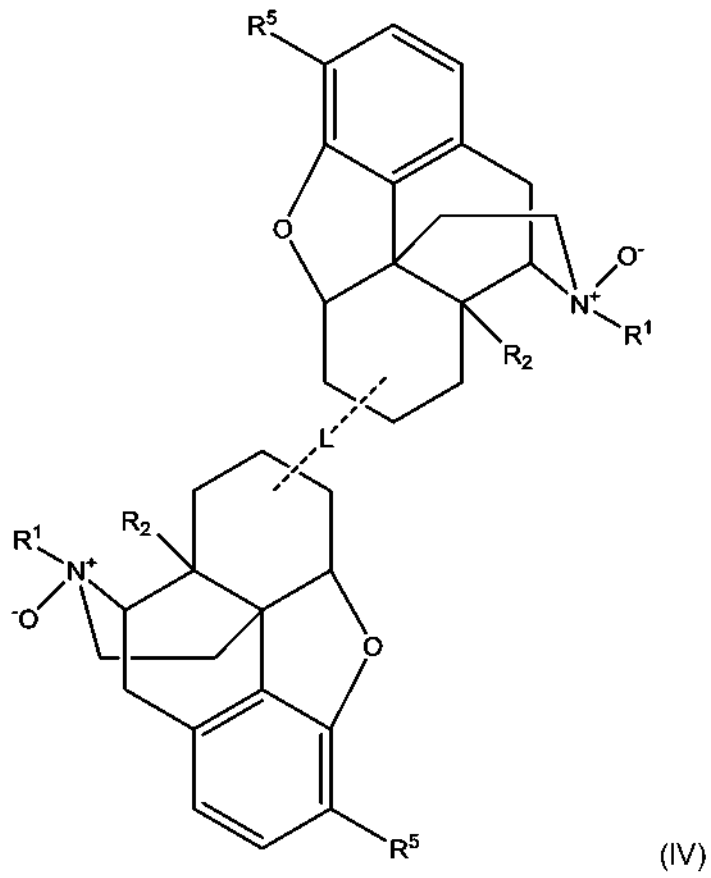


5 en las que cada uno de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ y los enlaces discontinuos son como se definen en la reivindicación 1, o dicho derivado de N-óxido es de fórmulas (IIIb) o (IIIc):



10 en las que cada uno de R¹, R² y R⁵ son como se definen en la reivindicación 1; y
 R³ se selecciona entre OH, H, O-alquilo C₁₋₈, OCOR¹, O(CH₂CH₂(CH₂)_yO)_xCH₃ en donde x es 1-10 e y es de 0 a 3 N(R¹)₂, NR¹COR, NHCOR, CONR¹R, CONHR, en donde R es un grupo hidrocarbilo o un grupo de enlace a un segundo derivado de N-óxido de un antagonista opioide o una sal del mismo; R⁴ se selecciona entre H, CONHR, CONR¹NR, NHCOR, NR¹COR y C(OH)(R¹)₂, en donde R es un grupo hidrocarbilo; o
 15 R³ y R⁴, junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclo o un grupo de enlace a un segundo derivado de N-óxido de un antagonista opioide o una sal del mismo

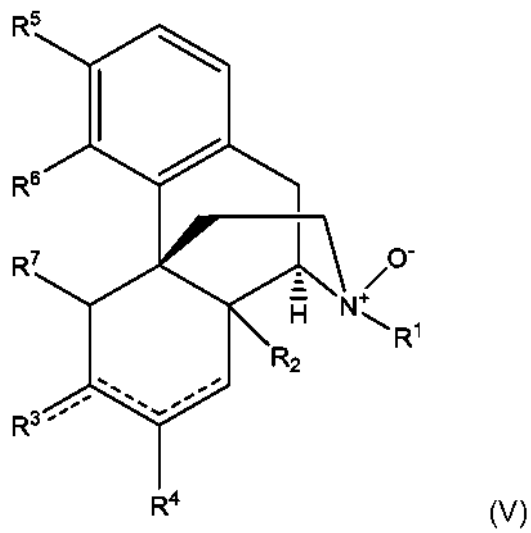
o dicho derivado de N-óxido es de fórmula (IV):



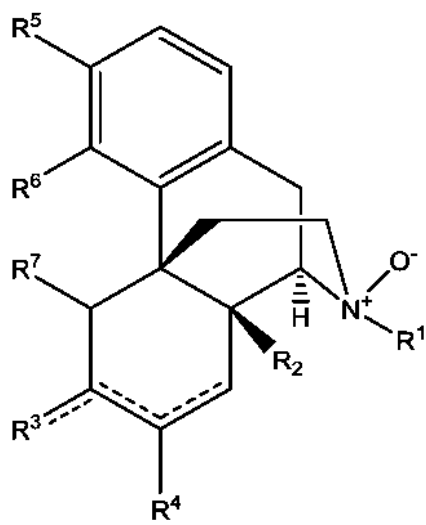
en la que L es un grupo de enlace; y
 cada R¹, R² y R⁵ son de forma independiente como se definen en la reivindicación 1.

5

3. Un dispositivo de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que dicho derivado de N-óxido es de fórmulas (V) o (VI):

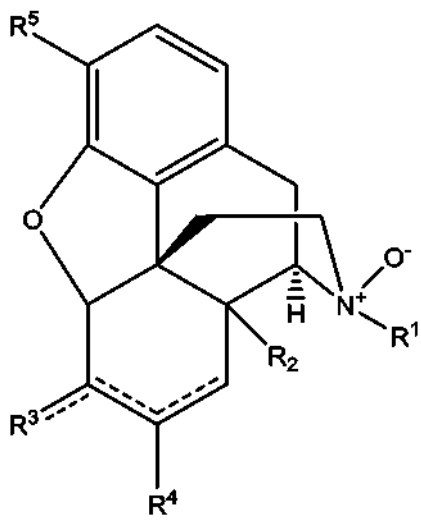


10

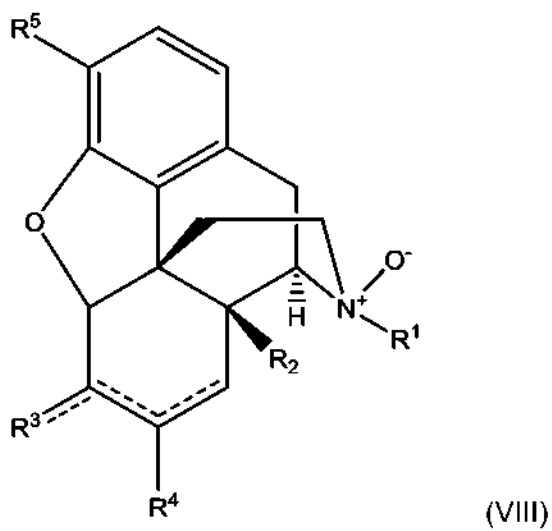


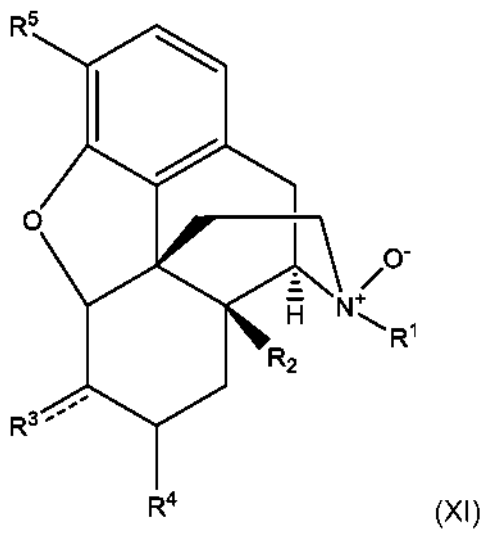
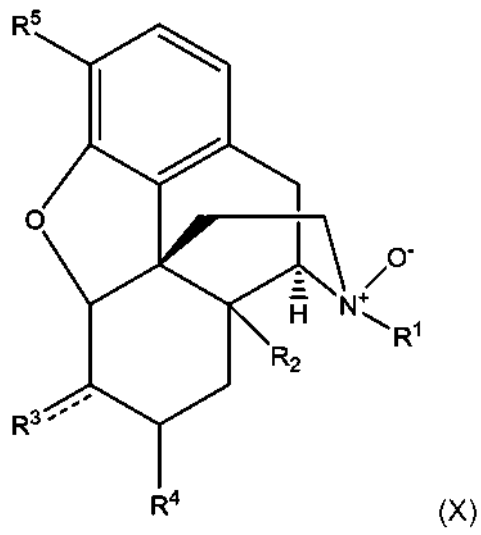
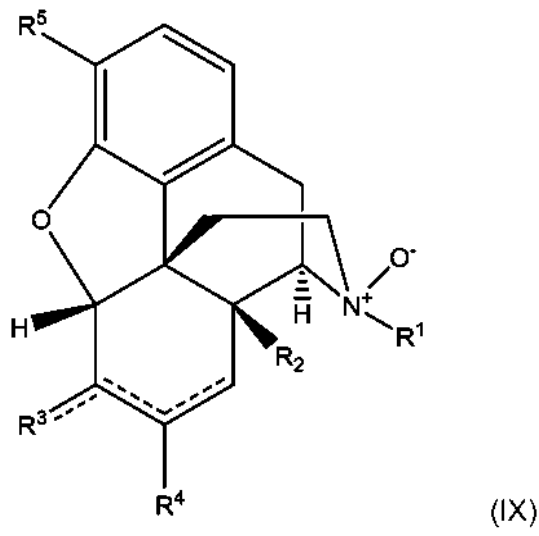
en las que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y los enlaces discontinuos son como se definen en la reivindicación 1.

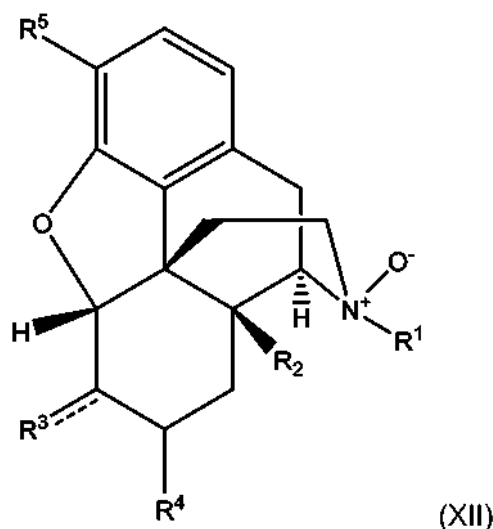
- 5 4. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho derivado de N-óxido es de fórmulas (VII), (VIII), (IX), (X), (XI) o (XII):



10







en las que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 y los enlaces discontinuos son como se definen en la reivindicación 1.

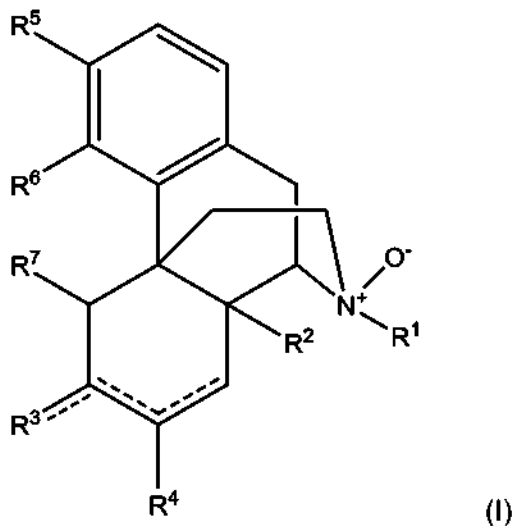
- 5 5. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en dicho derivado de N-óxido de fórmulas (I)-(XII) R^5 es OH.
6. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en dicho derivado de N-óxido de fórmulas (I)-(III) y (V)-(XII) R^4 es H.
- 10 7. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en dicho derivado de N-óxido de fórmulas (I)-(XII) R^2 es OH.
8. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en dicho derivado de N-óxido de fórmulas (I)-(III) y (V)-(XII), R^3 se selecciona entre O, CH_2 , N- NH_2 cuando el enlace discontinuo está presente y se selecciona entre OH, H, alquilo C_{1-8} , OCOR^1 , $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_y\text{O})_x\text{CH}_3$ en donde x es 1-10 e y es 0-3, $\text{N}(\text{R}^1)_2$, NR^1COR , NHCOR , CONR^1R y CONHR , en donde R es un grupo hidrocarbilo, cuando el enlace discontinuo está ausente y, preferentemente, R^3 se selecciona entre O o CH_2 , cuando el enlace discontinuo está presente y se selecciona entre OH o alquilo OC_{1-8} , cuando el enlace discontinuo está ausente y aún más preferentemente R^3 es O y el enlace discontinuo está presente.
- 15 9. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de N-óxido es un derivado de un antagonista seleccionado entre naloxona, naloxol, naloxegol, naloxazona, nalmefeno, nalbufina, nalmexona, naltrexona, naltrexol, clornaltrexamina, clocinnamox, nafurafina, nalemédina, naltrindol, 5'-guanidinonaltrindol, naltriben, nalorfina, diacetilnalorfina, naloxonazina, norbinaltorfimina, binaltorfimina, buprenorfina, diprenorfina, levelorfano, ciprodima, oxilorfano, samidorfano y ciclazocina y, preferentemente, dicho derivado de N-óxido es un derivado de un antagonista seleccionado entre naloxona y naltrexona.
- 25 10. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho agonista opioide se selecciona entre alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, carfentanilo, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dihidromorfona, dihidroisomorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidromorfodona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, pantopon, papaveretum, paregórico, pentazocina, fenadoxona, fendimetrazina, fendimetrazona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, pimindodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, propilhexedrina, sufentanilo, tilidina, tramadol y mezclas de los mismos.
- 30 11. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que es un dispositivo de administración transdérmica de tipo depósito, un dispositivo de administración transdérmica del tipo matriz polimérica o un dispositivo de administración transdérmica del tipo de fármaco en adhesivo, preferentemente, un dispositivo de administración transdérmica de tipo fármaco en adhesivo.
- 35 12. Una composición farmacéutica que comprende:
- 40 (i) un derivado de N-óxido de un antagonista opioide de fórmula (I), o una sal del mismo, preferentemente, un
- 45

derivado de N-óxido de un antagonista opioide de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9;

(ii) un agonista opioide o una sal del mismo, preferentemente un agonista opioide como se define en la reivindicación 10; y

5 (iii) un adhesivo y/o un polímero formador de matriz,

en donde dicho compuesto de fórmula (I) es:



10 en la que

R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido y alqueno C₂₋₈ opcionalmente sustituido;

15 R² se selecciona entre OH, H, O-alquilo C₁₋₈, NHCOR, NR¹COR, CONR¹R y CONHR en donde R es un grupo hidrocarbilo o R² forma un puente hacia el carbono al que está unido R³;

20 R³ se selecciona entre O, CH₂, N-NH₂ o un grupo de enlace a un segundo derivado de N-óxido de un antagonista opioide o una sal del mismo cuando el enlace discontinuo está presente y se selecciona entre OH, H, O-alquilo C₁₋₈, OCOR¹, O(CH₂CH₂(CH₂)_yO)_xCH₃ en donde x es 1-10 e y es 0-3, N(R¹)₂, NR¹COR, NHCOR, CONR¹R, CONHR, en donde R es un grupo hidrocarbilo o un grupo de enlace a un segundo derivado de N-óxido de un antagonista opioide o una sal del mismo, cuando el enlace discontinuo está ausente y R⁴ se selecciona entre H, CONHR, CONR¹R, NHCOR, NR¹COR y C(OH)(R¹)₂, en donde R es un grupo hidrocarbilo; o

R³ y R⁴, junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclo o un grupo de enlace a un segundo derivado de N-óxido de un antagonista opioide o una sal del mismo;

25 R⁵ se selecciona entre OH, O-alquilo C₁₋₈, OCOR¹, H y CONH₂;

cada uno de R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente entre H, OH y O-alquilo C₁₋₈ o R⁶ y R⁷, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de dihidrofurano; y

cada enlace discontinuo en el anillo de ciclohexilo puede estar presente o ausente con la condición de que no puedan estar presentes ambos.

30 13. Una forma de dosificación transdérmica que comprende una composición de acuerdo con la reivindicación 12.

35 14. Un método para hacer una composición de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende mezclar un derivado de N-óxido de un antagonista opioide de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal del mismo, un agonista opioide, o una sal del mismo y un adhesivo y/o un polímero formador de matriz para formar dicha composición.

15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en medicina, preferentemente para su uso en el tratamiento, por ejemplo, en el tratamiento transdérmico, del dolor.

40

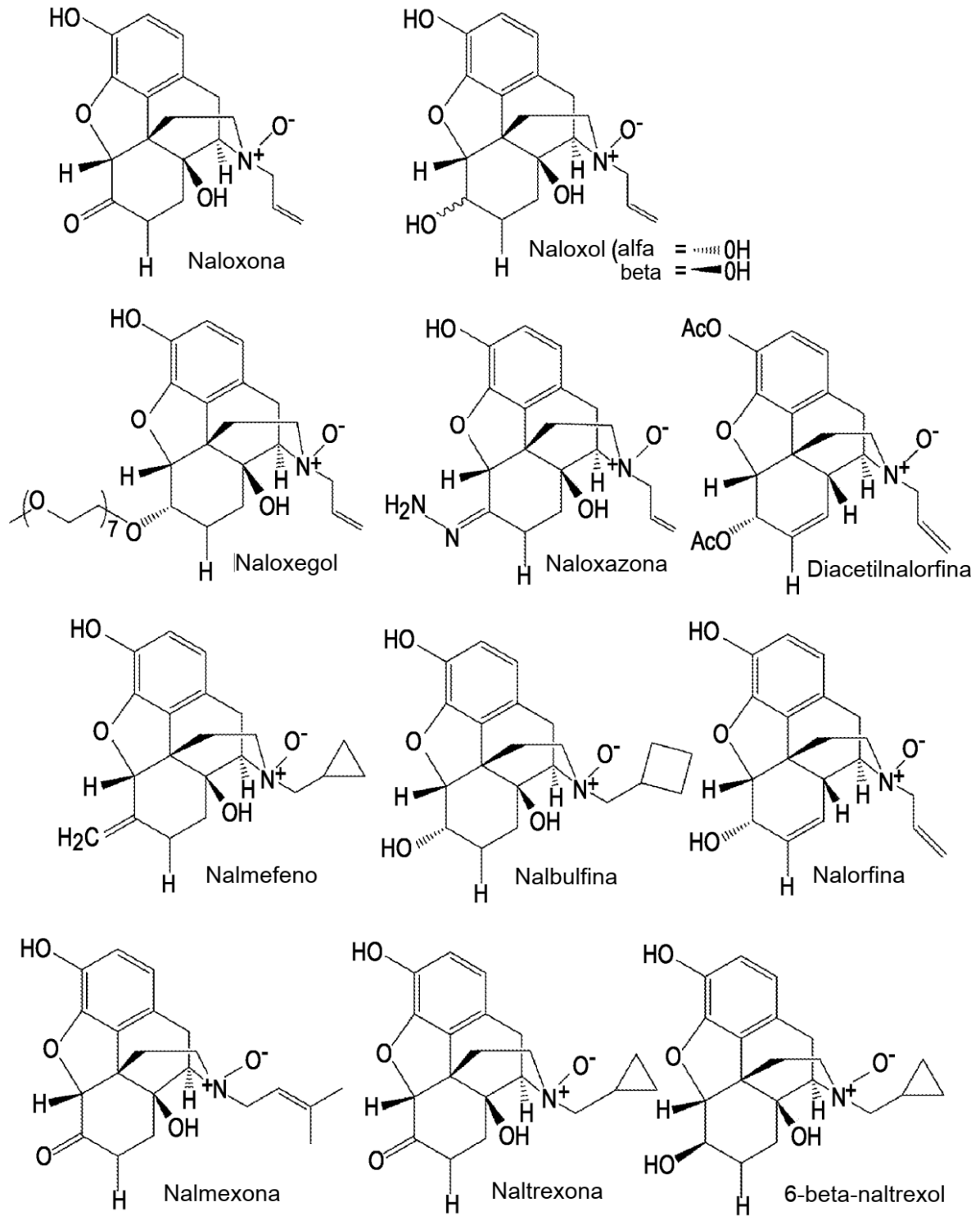


Figura 1

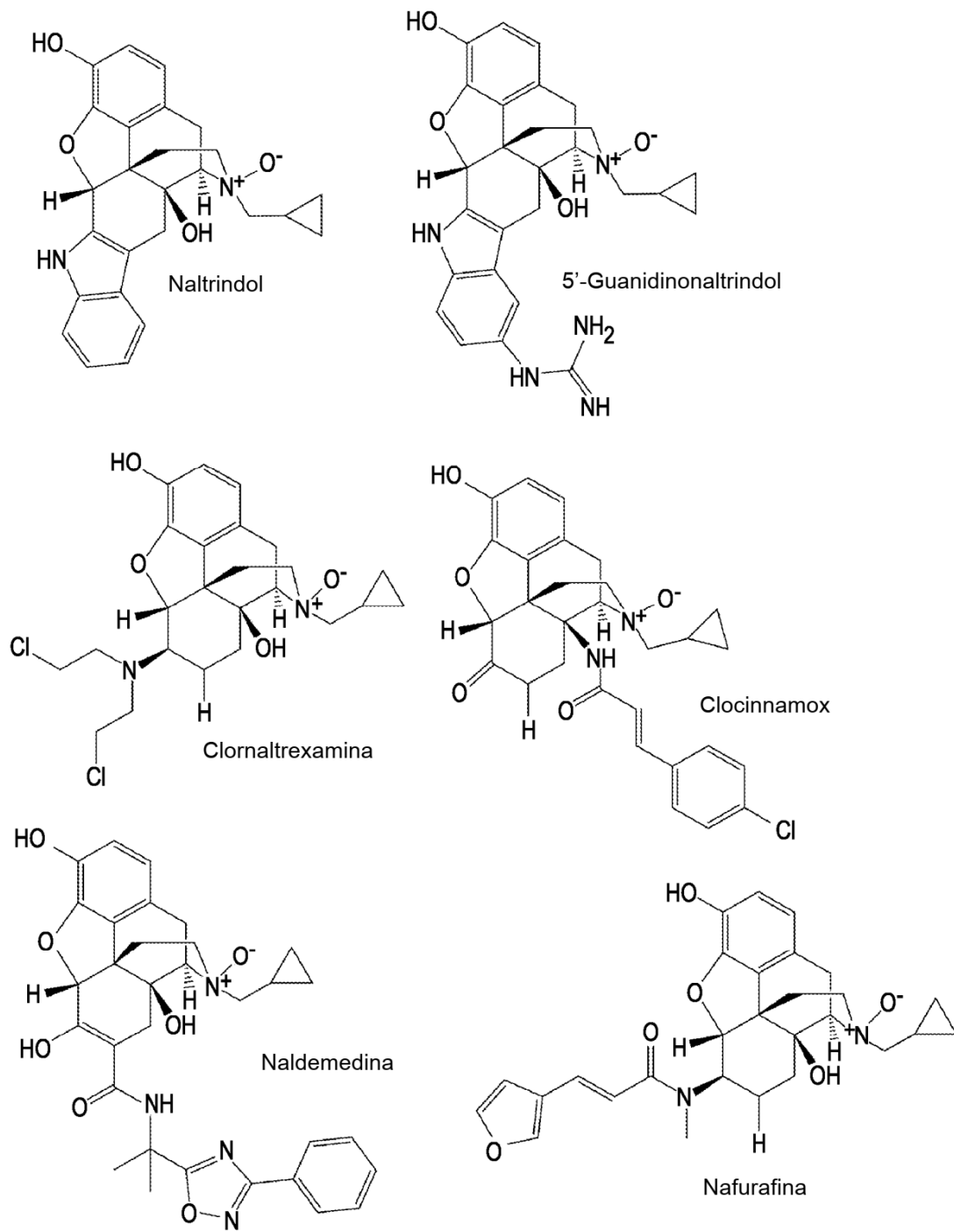


Figura 1 (continuación)

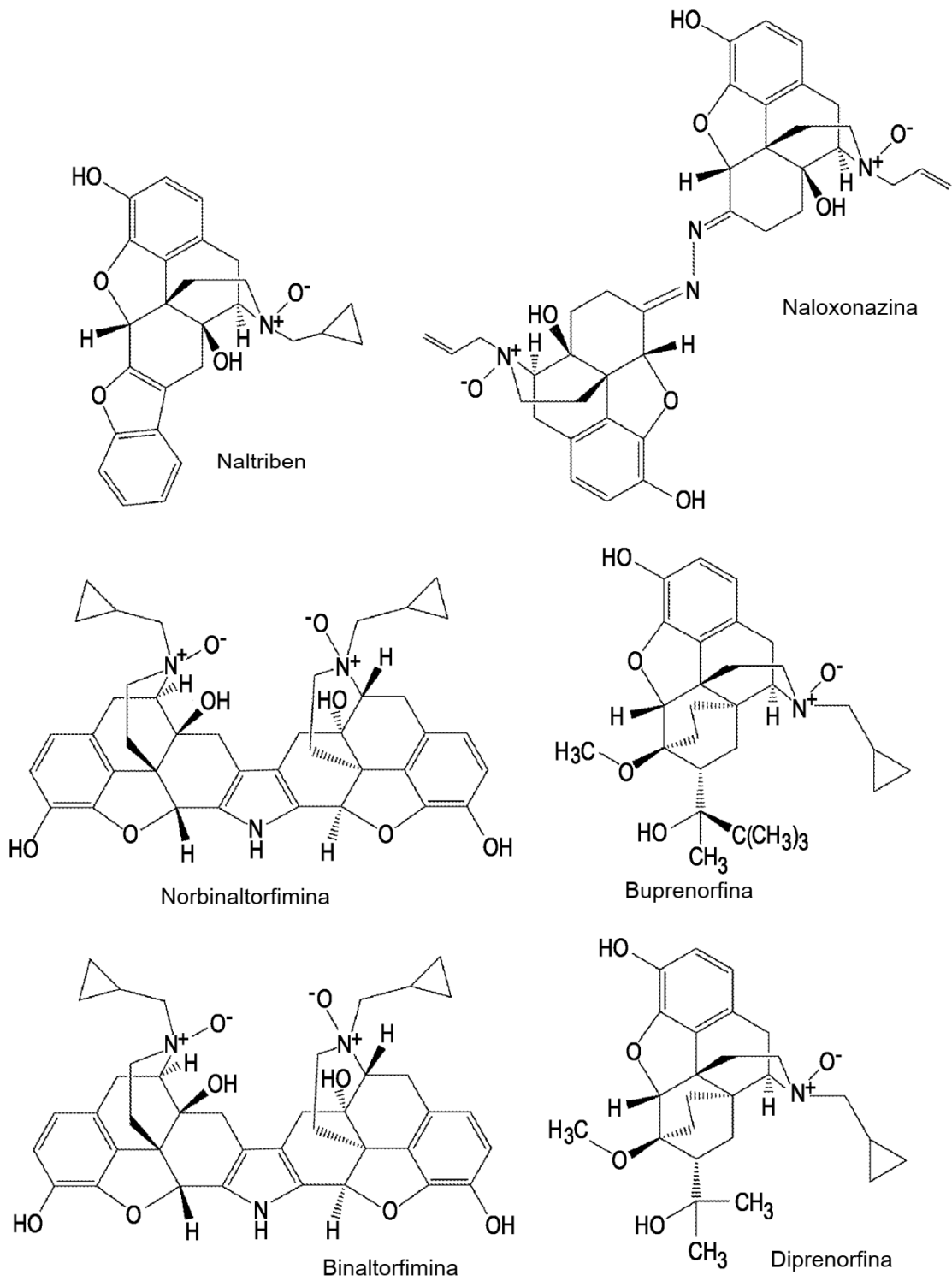


Figura 1 (continuación)

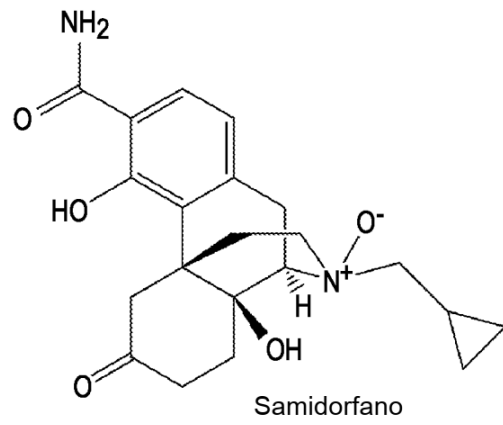
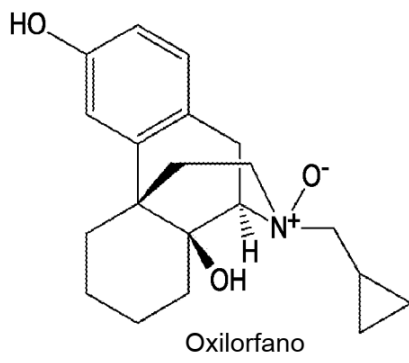
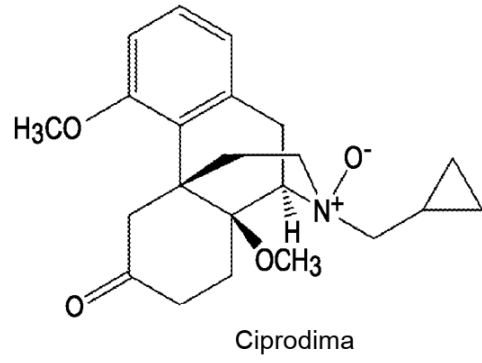
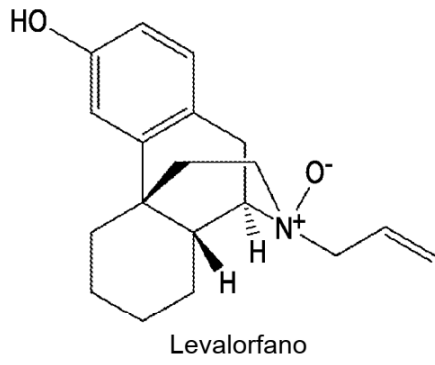


Figura 1 (continuación)

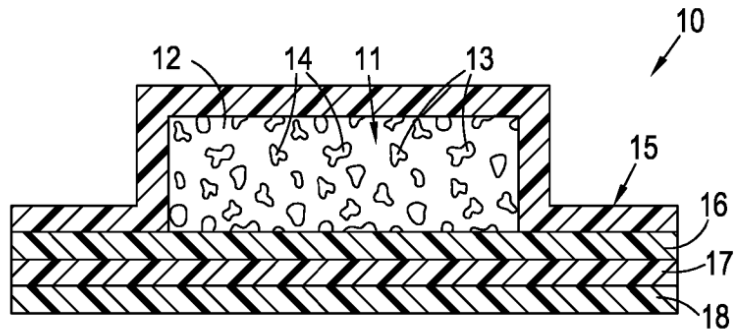


Figura 2

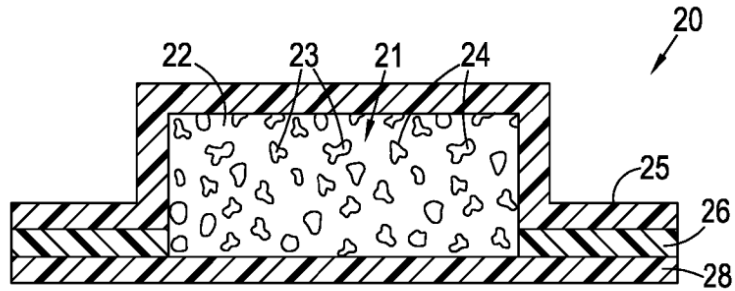


Figura 3

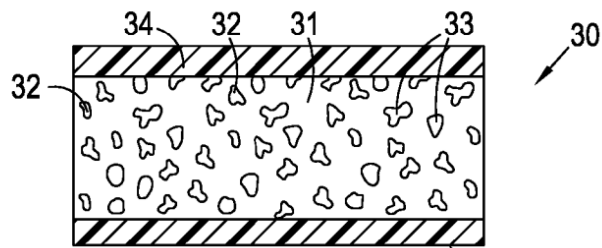


Figura 4

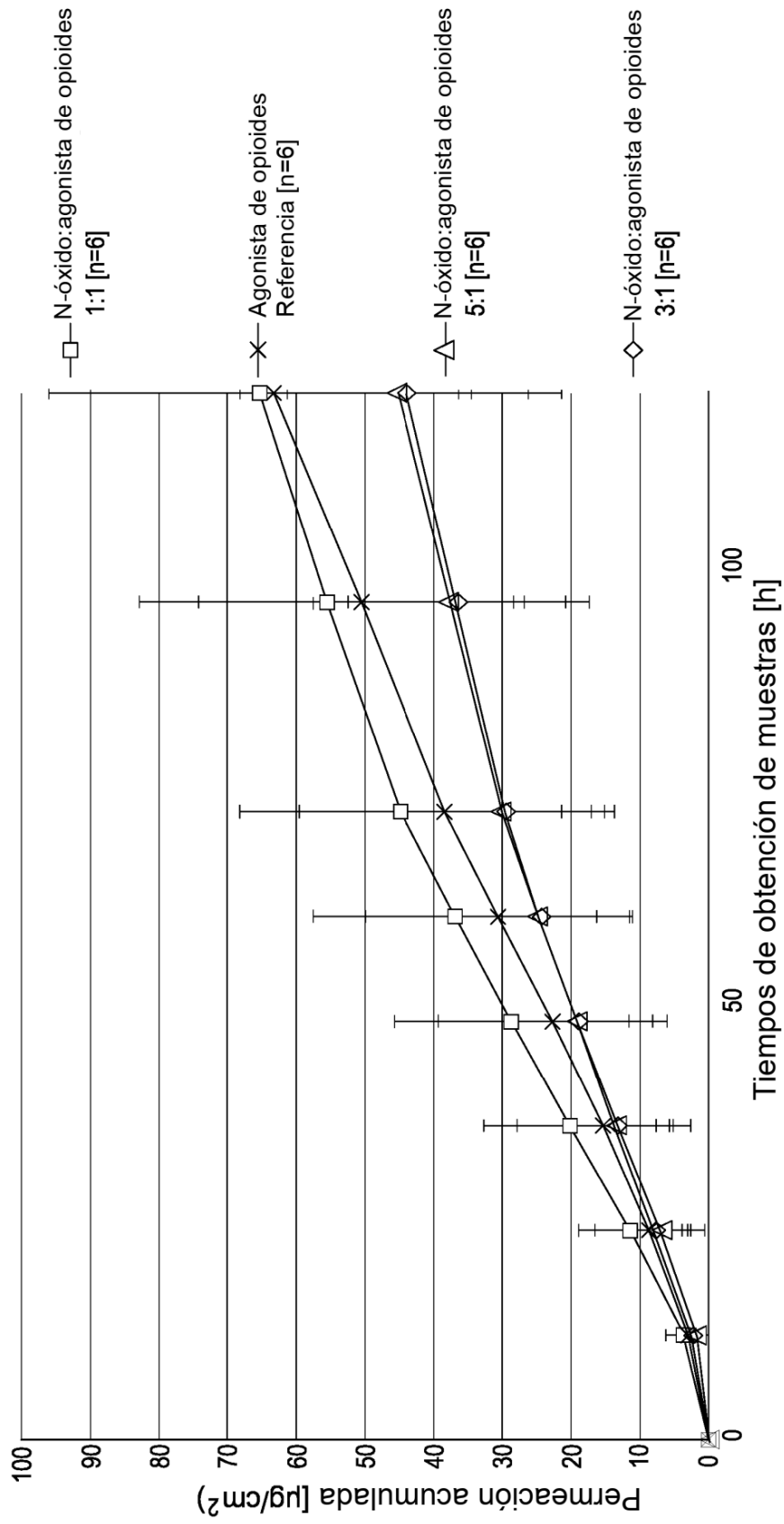


Figura 5

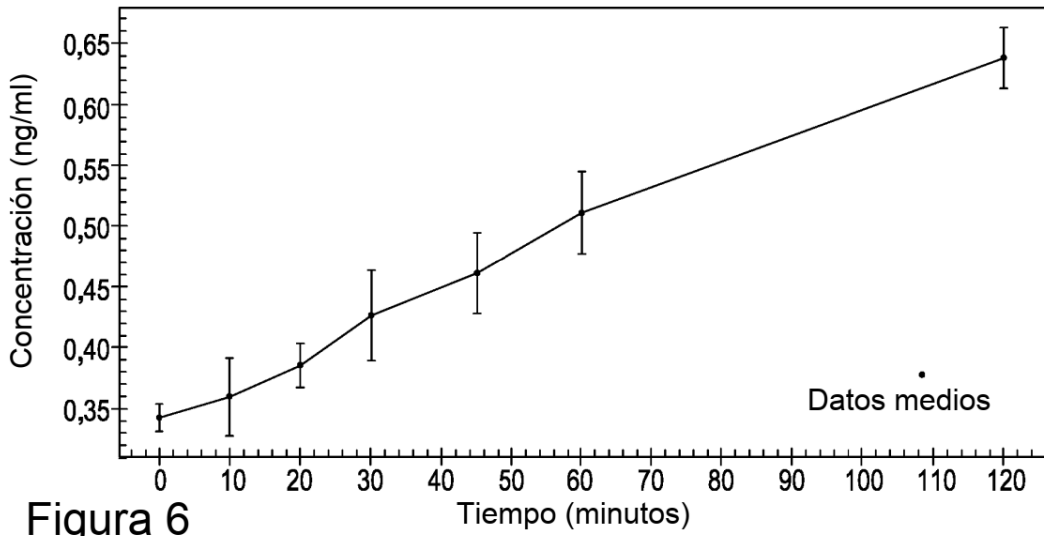


Figura 6

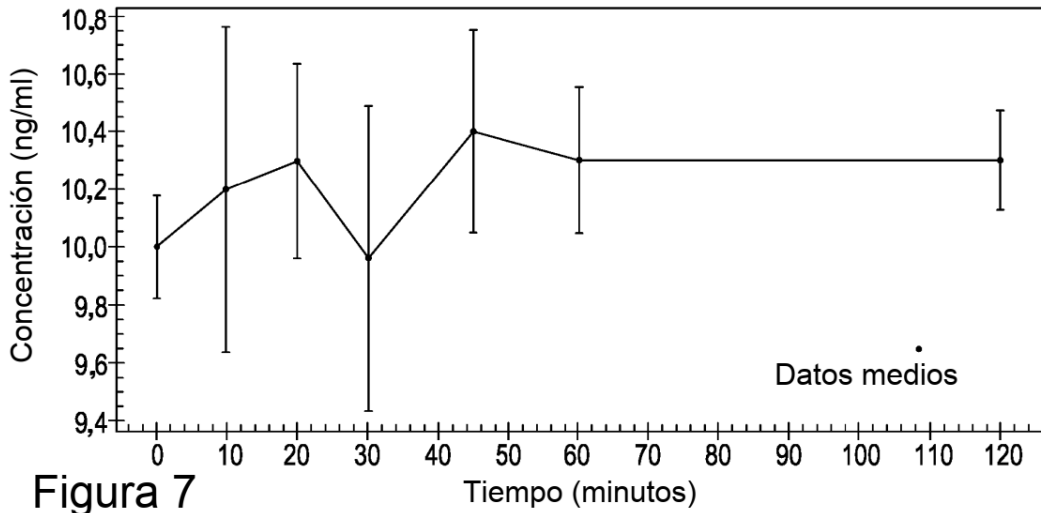


Figura 7

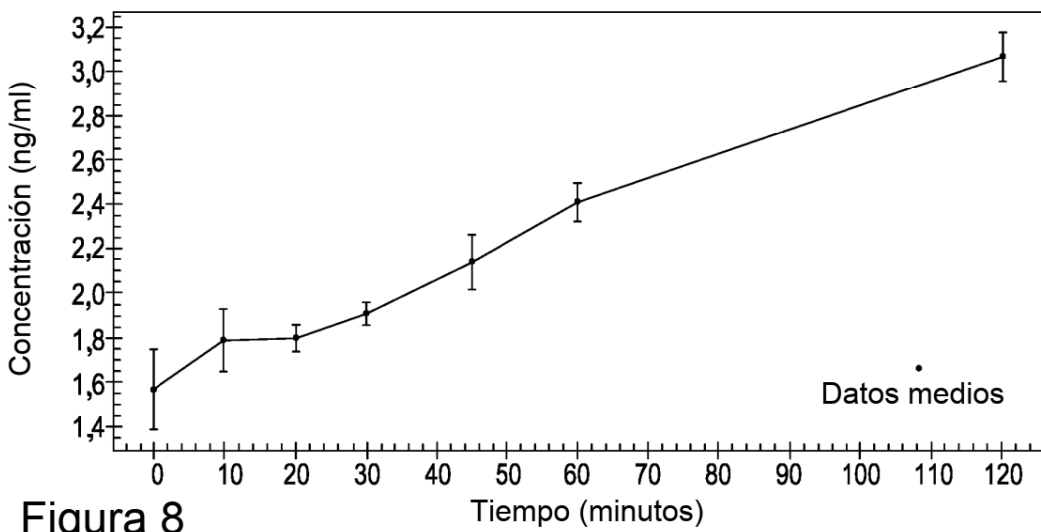


Figura 8

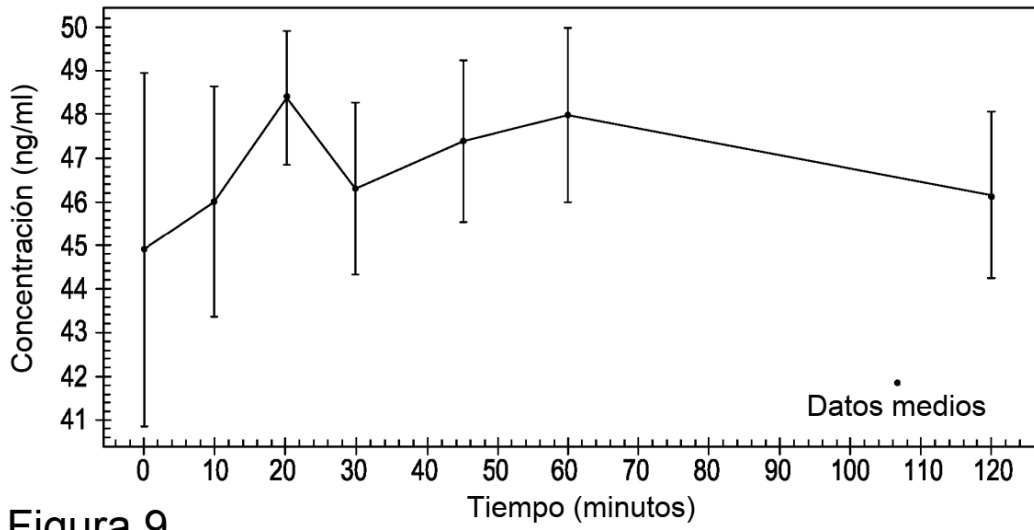


Figura 9

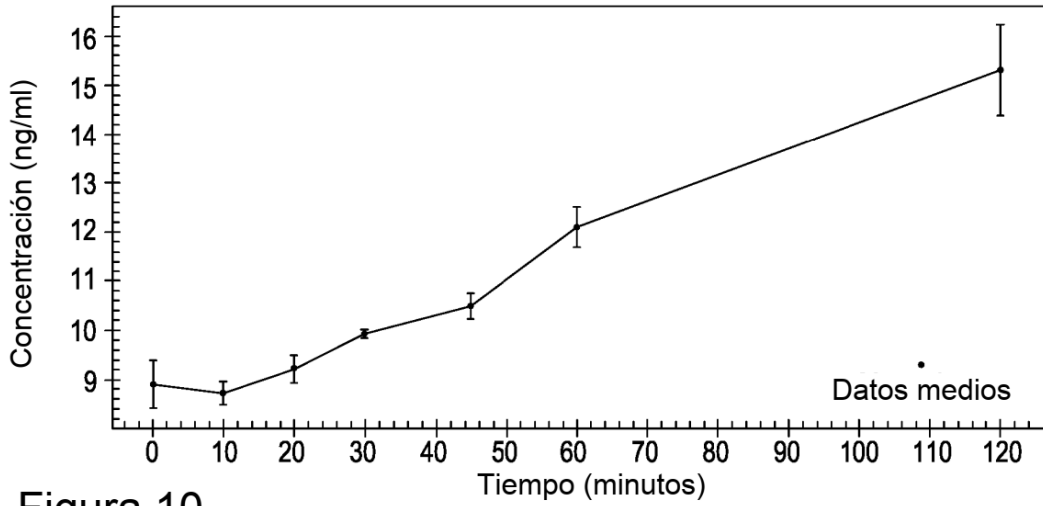


Figura 10

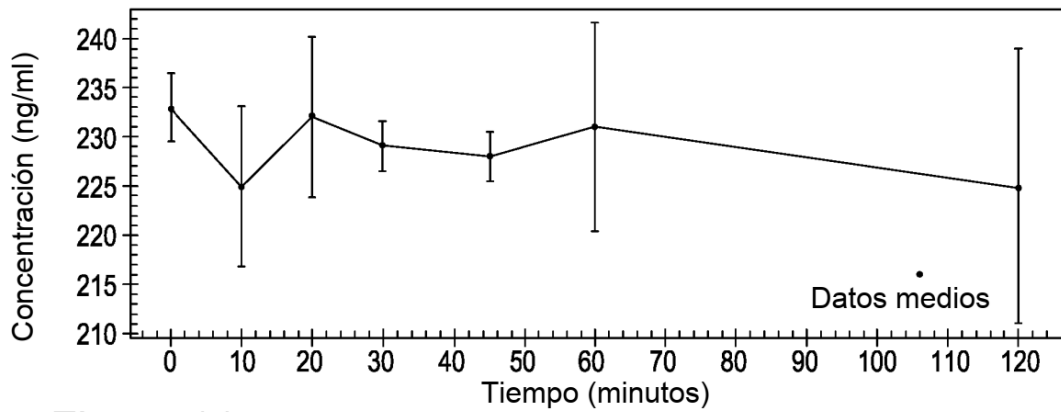


Figura 11

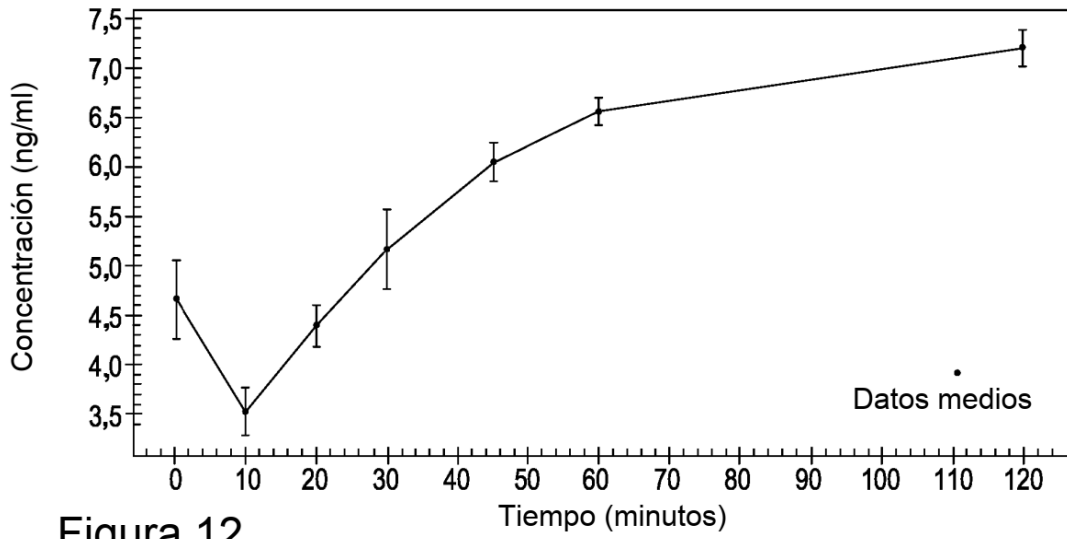


Figura 12

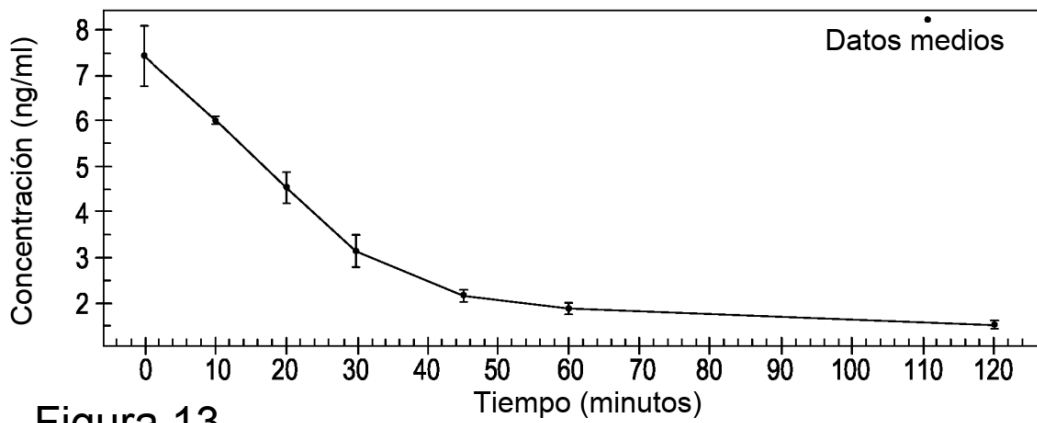


Figura 13

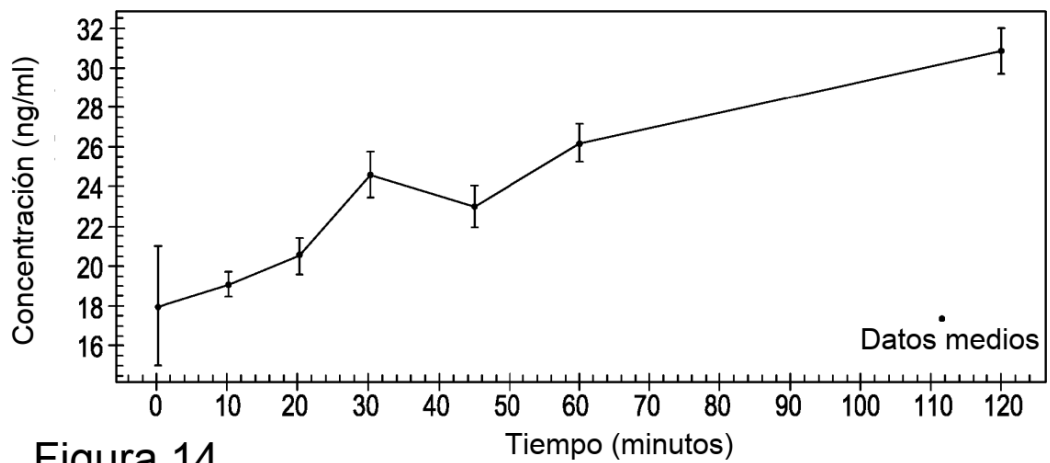


Figura 14

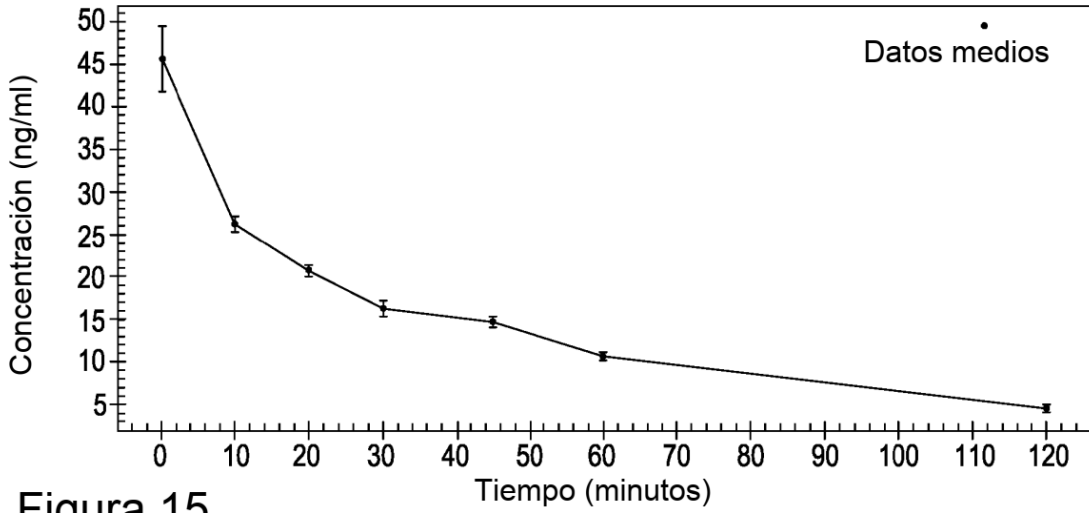


Figura 15

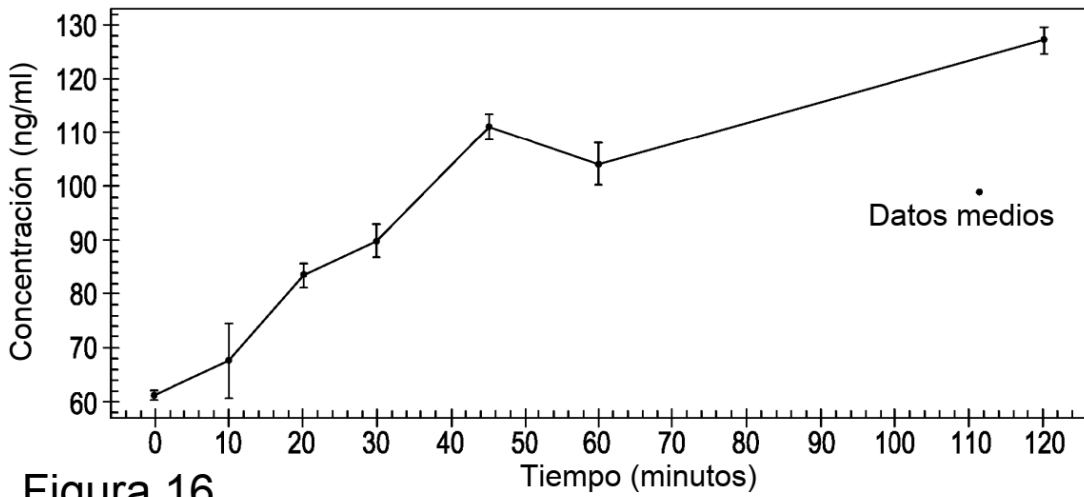


Figura 16

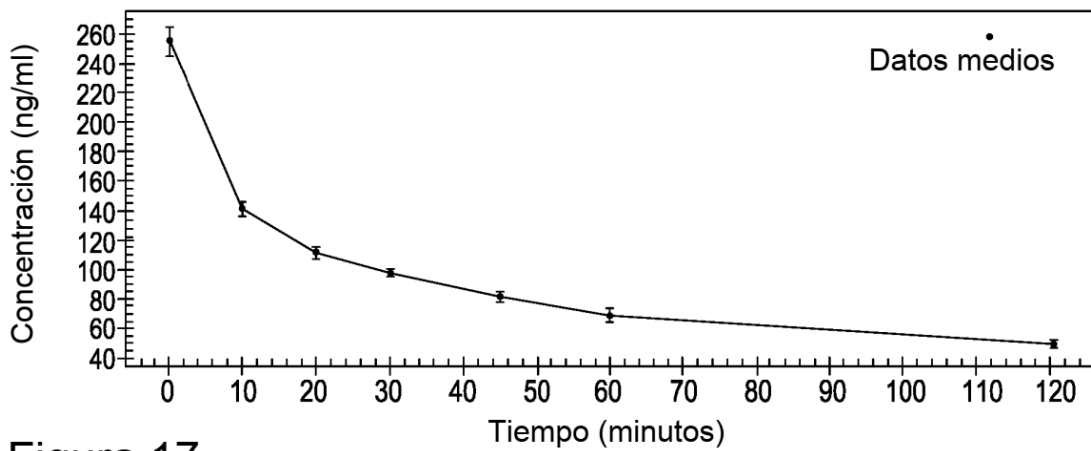


Figura 17