



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 323 127**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03749093 .5**

96 Fecha de presentación : **20.08.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1530469**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.05.2005**

54

Título: **Forma posológica transdérmica que comprende un agente activo y una forma de sal y una forma de base libre de un antagonista.**

30

Prioridad: **20.08.2002 US 404980 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.07.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.07.2009

73

Titular/es: **EURO-CELTIQUE S.A.**
2, avenue Charles de Gaulle
1653 Luxemburgo, LU

72

Inventor/es: **Shevchuk, Ihor y**
Reidenberg, Bruce

74

Agente: **Mir Plaja, Mireia**

ES 2 323 127 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

Forma posológica transdérmica que comprende un agente activo y una forma de sal y una forma de base libre de un antagonista.

5

1. **Ámbito de la invención**

La presente invención se refiere a formas posológicas transdérmicas útiles para impedir el o disuadir del abuso de un agente farmacéutico activo tal como un opiáceo. La presente invención además se refiere a formas posológicas transdérmicas resistentes a la utilización indebida que comprenden un agente farmacéutico activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un antagonista del agente farmacéutico activo, comprendiendo el antagonista tanto a un agente adverso en forma de base libre como a una sal farmacéuticamente aceptable del antagonista. En particular, la presente invención se refiere a formas posológicas transdérmicas resistentes a la utilización indebida que comprenden un opiáceo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un antagonista opiáceo en forma de base libre y una sal farmacéuticamente aceptable de un antagonista opiáceo.

10

15

2. **Antecedentes de la invención**

Las formas posológicas transdérmicas son convenientes para aportar gran cantidad de distintos agentes terapéuticamente eficaces entre los que se incluyen, aunque sin carácter limitativo, analgésicos tales como los analgésicos opiáceos. Aunque sin quedar limitados a éstos, los típicos analgésicos opiáceos incluyen a los miembros del grupo que consta de fentanilo, buprenorfina, etorfinas y otros narcóticos de alta potencia. Aunque sin quedar limitados a éstos, otros agentes terapéuticamente eficaces que pueden ser aportados usando una forma posológica transdérmica incluyen a los miembros del grupo que consta de antieméticos (como por ejemplo la escopolamina), agentes cardiovasculares (como por ejemplo nitratos y clonidina), hormonas (como por ejemplo estrógeno y testosterona), nicotina, vitaminas y suplementos dietéticos.

20

25

La forma posológica transdérmica más común es un sistema transdérmico controlado por difusión (particularmente en forma de parche) que usa ya sea un sistema reservorio fluido o bien un sistema matriz tipo droga en adhesivo. Aunque sin quedar limitadas a éstas, otras formas posológicas transdérmicas incluyen a los miembros del grupo que consta de geles, lociones, ungüentos, sistemas y dispositivos transmucosales y sistemas de aporte iontoforético (por electrodifusión). Véanse, por ejemplo, la Patente U.S. N° 4.626.539 concedida a Aungst *et al.*, que da a conocer una composición farmacéutica que es supuestamente útil para el aporte transdérmico de un opiáceo al sistema circulatorio de un mamífero; la Patente U.S. N° 4.806.341 concedida a Chien *et al.*, que da a conocer unidades posológicas de absorción transdérmica que comprenden una capa de forro, una capa de polímero adhesivo y una capa contigua de una matriz de polímero sólido que contiene un antagonista o analgésico narcótico de morfina y mejoradores de la penetración dérmica; y la Patente U.S. N° 5.069.909 concedida a Sharma *et al.*, que da a conocer métodos para la administración sostenida de buprenorfina usando un aporte transdérmico desde un parche de material compuesto laminado.

30

35

40

Las formas posológicas transdérmicas son particularmente útiles para la liberación temporizada y la liberación sostenida de agentes activos. Sin embargo, muchas formas posológicas, y particularmente las destinadas a una liberación temporizada y sostenida de agentes activos, contienen grandes cantidades de agentes activos, a menudo en una cantidad que es muchas veces superior a la dosis real que es absorbida o aportada. Adicionalmente, los usuarios a veces retiran el parche antes de la expiración del periodo de uso recomendado. Así, tras haber sido el dispositivo usado y retirado por el usuario, a menudo queda una importante cantidad del agente activo en la forma posológica. Tanto la forma posológica sin usar como la parte de agente activo que queda en la forma posológica tras el uso son potencialmente susceptibles de ser objeto de uso indebido o abuso intencionado o involuntario, particularmente si el agente activo es un narcótico o una sustancia controlada. Por ejemplo, las formas posológicas usadas no del todo y que contienen opiáceos sobrantes pueden ser utilizadas indebidamente mediante masticación o extracción por parte de un abusador de drogas. Incluso la cuidadosa eliminación de las formas posológicas usadas puede no ser completamente eficaz para impedir el abuso, particularmente en los casos de cumplimiento incompleto o parcial de la prescripción facultativa por parte del paciente.

45

50

La Patente U.S. N° 5.830.497 concedida a Yamanaka *et al.* da a conocer una composición de emplastro medicado como forma posológica para absorción percutánea, conteniendo la composición ya sea (1) una droga básica y una sustancia ácida, (2) una sal de una droga básica y una sustancia básica, o bien (3) una droga básica y una sal de una droga básica. La patente no aborda el problema de abuso de la droga activa, y no aborda el uso de antagonistas para impedir tal abuso.

55

60

La Patente U.S. N° 5.804.215 concedida a Cabbage *et al.* da a conocer un sistema de eliminación para un parche transdérmico que contiene un medicamento, tal como nicotina, comprendiendo dicho sistema de eliminación un sustrato flexible, resistente al desgarramiento y recubierto con adhesivo. El parche transdérmico usado supuestamente se adhiere al sustrato a fin de así encapsular al parche transdérmico y disuadir de todo intento de obtener acceso al mismo. Se indican como preferidos los adhesivos a base de caucho.

65

La Patente U.S. Nº 5.149.538 concedida a Granger *et al.* da a conocer un parche transdérmico que comprende un opioide y una sustancia antagonista que están separados por una barrera impermeable. La sustancia antagonista es supuestamente susceptible de ser liberada por el parche al ser ingerida o prácticamente sumergida en un disolvente.

5 La Patente U.S. Nº 5.236.714 concedida a Lee *et al.* da a conocer una composición que comprende una sustancia susceptible de abuso y un antagonista para la sustancia susceptible de abuso. Supuestamente puede utilizarse una mezcla de antagonistas oral y parenteralmente activos. La patente no aborda el problema de la extracción usando distintos sistemas disolventes, y no describe el uso de una pluralidad de antagonistas que tengan distintas solubilidades.

10 Sigue siendo un importante problema sanitario el abuso o uso indebido involuntario de formas posológicas transdérmicas. Así, sigue habiendo necesidad en la técnica de formas posológicas transdérmicas mejoradas que sean eficaces para impedir el abuso de un agente terapéutico tal como un opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pero que sin embargo sean útiles para aportarlo.

15 3. Breve exposición de la invención

En una realización, la presente invención está dirigida a formas posológicas transdérmicas que comprenden un agente activo, una sal farmacéuticamente aceptable de un antagonista y un antagonista en forma de una base libre.

20 En otra realización, la presente invención está dirigida a formas posológicas transdérmicas que comprenden un agente activo, una sal farmacéuticamente aceptable de un antagonista y un antagonista en forma de una base libre, en una cantidad suficiente para inhibir al menos un efecto biológico del agente activo.

25 En otra realización, la presente invención está dirigida a una forma posológica transdérmica que comprende una cantidad analgésicamente eficaz de un opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (de aquí en adelante "Opioide"), un antagonista opioide en forma de una base libre (de aquí en adelante "Base Libre Antagonista"), y una sal farmacéuticamente aceptable de un antagonista opioide (de aquí en adelante "Sal Antagonista"), en una cantidad suficiente para inhibir el efecto euforizante del Opioide.

30 La invención está además dirigida a métodos que son para tratar o prevenir el dolor en un animal y comprenden el paso de poner a la piel de un animal que tenga necesidad de ello en contacto con una forma posológica transdérmica que comprende una cantidad analgésicamente eficaz de un Opioide, una Base Libre Antagonista y una Sal Antagonista en una cantidad suficiente para inhibir el efecto euforizante del Opioide, y donde la puesta en contacto tiene lugar por espacio de una cantidad de tiempo suficiente para tratar o prevenir el dolor.

35 Podrá comprenderse más plenamente la presente invención haciendo referencia a las figuras siguientes, a la siguiente descripción detallada y a los ejemplos siguientes, con los cuales se pretende ejemplificar realizaciones no limitativas de la invención.

40 4. Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una sección transversal esquemática de una forma posológica transdérmica tipo reservorio.

45 La Fig. 2 es una sección transversal esquemática de una forma posológica transdérmica tipo matriz de polímero.

La Fig. 3 es una sección transversal esquemática de una forma posológica transdérmica tipo droga en adhesivo.

50 La Fig. 3A es una sección transversal esquemática de una forma posológica transdérmica alternativa tipo droga en adhesivo.

Las Figs. 4 y 5 son gráficos que representan la cantidad de Opioide o Antagonista extraído referida al tiempo.

5. Descripción detallada de la invención

55 La presente invención se refiere a una forma posológica transdérmica que es útil para la administración transdérmica de un agente activo, tal como un Opioide, a un animal, y a métodos que son para tratar o prevenir el dolor en un animal y comprenden el paso de poner a la piel de un animal que tenga necesidad de ello en contacto con la forma posológica transdérmica de la invención por espacio de una cantidad de tiempo suficiente para tratar al paciente, tal como para tratar o prevenir el dolor. En una realización, la forma posológica transdérmica de la presente invención comprende un agente activo, un agente adverso en forma de una base libre y una sal de un agente adverso. En una realización, una sal de un agente adverso está presente en una cantidad suficiente para inhibir al menos un efecto biológico de un agente activo cuando el mismo y el agente adverso en forma de una base libre son administrados (por vías tales como la bucal, la nasal, la sublingual, la parenteral, la rectal y/o la vaginal) a un animal, y más preferiblemente a un humano. En otra realización, un agente adverso en forma de una base libre está presente en una cantidad suficiente para inhibir al menos un efecto biológico de un agente activo cuando el mismo y la sal de un agente adverso son administrados (por vías tales como la bucal, la nasal, la parenteral, la rectal y/o la vaginal) a un animal, y más preferiblemente a un humano. En una realización adicional, un agente adverso en forma de una base libre y la sal de un agente adverso se prevén en una cantidad total suficiente para inhibir al menos un efecto biológico de un agente activo cuando el mismo,

el agente adverso en forma de una base libre y la sal de un agente adverso son administrados (por vías tales como la bucal, la nasal, la sublingual, la parenteral, la rectal y/o la vaginal) a un animal, y más preferiblemente a un humano. En una realización adicional, un agente adverso en forma de una base libre y una sal de un agente adverso se prevén en una cantidad total suficiente para inhibir al menos un efecto biológico de un agente activo cuando la forma posológica transdérmica es objeto de abuso o uso indebido. En otra realización, una Sal Antagonista está presente en una cantidad suficiente para inhibir el efecto euforizante de un Opiode cuando el mismo y la Base Libre Antagonista son administrados (por vías tales como la bucal, la nasal, la sublingual, la parenteral, la rectal y/o la vaginal) a un animal, y más preferiblemente a un humano. En otra realización, una Sal Antagonista está presente en una cantidad suficiente para inhibir el efecto euforizante de un Opiode cuando la misma y la Base Libre Antagonista son administradas (por vías tales como la bucal, la nasal, la parenteral, la rectal y/o la vaginal) a un animal, y más preferiblemente a un humano. En una realización adicional, una Base Libre Antagonista y una Sal Antagonista se prevén en una cantidad total suficiente para inhibir el efecto euforizante de un Opiode cuando el mismo, la Base Libre Antagonista y la Sal Antagonista son administrados (por vías tales como la bucal, la nasal, la sublingual, la parenteral, la rectal y/o la vaginal) a un animal, y más preferiblemente a un humano. En una realización adicional, una Base Libre Antagonista y una Sal Antagonista se prevén en una cantidad total suficiente para inhibir el efecto euforizante de un Opiode cuando la forma posológica transdérmica es objeto de abuso o uso indebido.

Al ser puesta en contacto con la piel de un animal, la forma posológica transdérmica permite la administración transdérmica de un Opiode, pero ya sea (a) permite la administración transdérmica de solamente una cantidad de una Base Libre Antagonista o Sal Antagonista (siendo cada una un “Antagonista”) que es ineficaz para inhibir el efecto analgésico del Opiode, o bien (b) no permite la administración transdérmica de un Antagonista. Pero si la forma posológica transdérmica de la invención es usada para aportar un Opiode por una ruta distinta de la transdérmica, tal como una ruta bucal, nasal, oral, parenteral, rectal y/o vaginal, o bien si la forma posológica transdérmica es objeto de abuso o uso indebido, entonces uno de los Antagonistas o ambos inhibe(n) el efecto euforizante del Opiode. Preferiblemente, la forma posológica transdérmica inhibirá el efecto euforizante de un Opiode si el dispositivo es usado de forma distinta de la transdérmica ya sea antes o después de ser el dispositivo usado por un animal para tratar o prevenir el dolor.

La forma posológica transdérmica de la invención es resistente a la utilización indebida por cuanto que si un abusador intenta extraer o separar un Opiode de la forma posológica transdérmica y autoadministrarse el Opiode por otra ruta tal como, aunque sin carácter limitativo, la ruta oral, parenteral, nasal o bucal, rectal o vaginal, o sea por una ruta de administración que pueda redundar en un rápido arrebató eufórico, también conocido como el “subidón”, que pueden preferir los abusadores, el abusador se autoadministraría una cantidad de un Antagonista junto con el Opiode, siendo la cantidad de Antagonista eficaz para inhibir el efecto euforizante del Opiode.

Por ejemplo, si un abusador intenta extraer un Opiode de la forma posológica transdérmica poniéndola en un disolvente, incluyendo la saliva, entonces sería también extraída una cantidad de un Antagonista, formando una mezcla del Opiode y el Antagonista. La Base Libre Antagonista generalmente presenta mayor solubilidad, y en una realización mayor biodisponibilidad, en disolventes no acuosos que en disolventes acuosos, mientras que una Sal Antagonista generalmente presenta mayor solubilidad, y en una realización mayor biodisponibilidad, en disolventes acuosos que en disolventes no acuosos. Así, si un abusador intenta extraer un Opiode de la forma posológica transdérmica mediante el uso de un disolvente no acuoso tal como un éter o un alcohol, una Base Libre Antagonista sería extraída junto con el Opiode, formando una mezcla del Opiode y el Antagonista. Como alternativa, si un abusador intenta extraer un Opiode de la forma posológica transdérmica mediante el uso de un disolvente acuoso tal como agua o saliva, una Sal Antagonista sería extraída junto con el Opiode, formando una mezcla del Opiode y el Antagonista.

Si una mezcla de un Opiode y un Antagonista es administrada por una ruta distinta de la ruta transdérmica prevista, entonces al menos un Antagonista ejercería su efecto antagonista para inhibir el efecto euforizante del Opiode.

La invención adicionalmente se refiere a métodos que son para tratar o prevenir el dolor en un animal y comprenden el paso de administrar transdérmicamente a un animal que tenga necesidad de ello una cantidad analgésicamente eficaz de un Opiode, usando una forma posológica transdérmica de la invención.

5.1 Definiciones

En el sentido en el que se la usa en la presente, la frase “forma posológica transdérmica” significa todo dispositivo que al ser puesto en contacto con la piel de un animal puede aportar transdérmicamente una cantidad eficaz de cualquier agente biológicamente activo, tal como un agente farmacéutico, tal como un Opiode, a través de la piel del animal.

En el sentido en el que se las usa en la presente, las expresiones “forma posológica” y “dispositivo de aporte” son sinónimas e intercambiables.

Toda referencia que aquí se haga a cualquier agente farmacéutico incluyendo, aunque sin carácter limitativo, a un agente activo, un agente adverso, un agonista opioide o un antagonista opioide, a no ser que se indique otra cosa incluirá a toda forma farmacéuticamente aceptable de tal agente farmacéutico, tal como la forma libre, toda forma de sal farmacéuticamente aceptable, toda forma de base farmacéuticamente aceptable, todo hidrato farmacéuticamente aceptable, todo solvato farmacéuticamente aceptable, todo estereoisómero, todo isómero óptico, así como toda pro-

droga de tal agente farmacéutico y todo análogo farmacéuticamente activo de tal agente farmacéutico, y mezclas de cualesquiera de los antedichos.

En el sentido en el que aquí se la usa, la frase “agente activo” se refiere a un agente farmacéutico, un agente terapéutico, una droga y/o un agonista que ocasiona un efecto biológico al ser absorbido en cantidad suficiente en el torrente sanguíneo de un paciente.

En el sentido en el que aquí se la usa, la frase “agente adverso” se refiere a un agente farmacéutico, una droga y/o un antagonista que parcial o completamente impide, niega, disminuye, retrasa o invierte al menos un efecto biológico del agente activo presente en la forma posológica, como es *p. ej.* un efecto euforizante, o produce una o varias reacciones fisiológicas desagradables, como *p. ej.* vómitos, náusea, diarrea o mal sabor, al ser absorbido en cantidad suficiente en el torrente sanguíneo de un paciente.

En el sentido en el que se las utiliza en la presente, las expresiones “opioide” u “agonista opioide” se refieren a un agente activo que presenta propiedades del tipo de las del opio o de la morfina al ser absorbido en cantidades suficientes en el torrente sanguíneo de un paciente. Los agonistas opioides se fijan, opcionalmente de manera estereoespecífica, a cualquiera o varias de varias subespecies de receptores opioides, y producen actividad agonista.

En el sentido en el que se la usa en la presente, la frase “antagonista opioide” se refiere a un agente adverso que parcial o completamente impide, niega, disminuye, retrasa o invierte al menos un efecto biológico de un agonista opioide, como *p. ej.* un efecto euforizante, al ser absorbido en cantidades suficientes en el torrente sanguíneo de un paciente.

En el sentido en el que se la usa en la presente, la frase “sal farmacéuticamente aceptable” es una sal hecha a base de un ácido y del grupo nitrógeno básico de un opioide. Aunque sin quedar limitadas a éstas, las sales preferidas incluyen a los miembros del grupo que consta de sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, glubionato y pamoato (*es decir*, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” también se refiere a una sal preparada a partir de un opioide que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional de ácido carboxílico o de ácido sulfónico, y de una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Aunque sin quedar limitadas a éstos, las bases adecuadas incluyen a los miembros del grupo que consta de hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales tales como aluminio y cinc; amoníaco y aminas orgánicas tales como mono-, di-, o trialkilaminas insustituidas o hidroxisustituidas; dicitclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil,N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-alkil inferior aminas), tales como mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-ter-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-alkil inferior-N-(hidroxialquil 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, lisina, y sustancias similares.

En el sentido en el que se le usa en la presente, el vocablo “animal” incluye, aunque sin carácter limitativo, a una vaca, un mono, un caballo, una oveja, un cerdo, un pollo, un pavo, una codorniz, un gato, un perro, un ratón, una rata, un conejo y un cobayo, y es más preferiblemente un mamífero, y con la máxima preferencia un humano.

En el sentido en el que se la usa en la presente, la frase “tratamiento del dolor” o “tratar el dolor” incluye la mejoría del dolor o la cesación del dolor en un animal.

En el sentido en el que se la utiliza en la presente, la frase “prevención del dolor” o “prevenir el dolor” incluye la evitación de la iniciación del dolor en un animal.

5.2 La forma posológica transdérmica

Puede usarse para la forma posológica transdérmica de la invención cualquier dispositivo de los que son conocidos para los expertos en la materia para aportar transdérmicamente un agente terapéutico, y particularmente un Opiode, a un animal. Por ejemplo, la forma posológica transdérmica puede ser una forma posológica transdérmica tipo reservorio, una forma posológica transdérmica tipo matriz de polímero, o una forma posológica transdérmica tipo droga en adhesivo (*véase, p. ej.*, H.S. Tan *et al.*, Pressure Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery Systems, en PSTT 2(2):60-79 (1999)). La forma posológica transdérmica está diseñada de forma tal que, al ser puesta en contacto con la piel del animal, es administrada transdérmicamente al animal una cantidad analgésicamente eficaz del agente terapéutico activo, tal como un Opiode. Pero, al estar dicha forma posológica transdérmica puesta en contacto con la piel de un animal, una Base Libre Antagonista y una Sal Antagonista permanecen en la forma posológica transdérmica y no son administradas al animal, o bien son administradas el animal en una cantidad que es insuficiente para inhibir el efecto analgésico del agente activo.

Una forma posológica transdérmica tipo reservorio típicamente comprende un reservorio, que es habitualmente un líquido y está situado entre una película de forro impermeable y una membrana controladora de la velocidad que está cubierta con una capa de adhesivo piezosensible que queda en contacto con la piel. El reservorio, que puede ser una

solución o una dispersión, comprende un agente activo tal como un Opiode, una Base Libre Antagonista y una Sal Antagonista. La forma posológica transdérmica está soportada por el material de forro impermeable y la superficie adhesiva está protegida por un revestimiento antiadherente. Aunque sin quedar limitados a éstos, los adecuados materiales de forro incluyen a los miembros del grupo que consta de polietileno, derivados de polietileno, polipropileno, poliésteres, poliuretanos, fibras de nilón y fibras naturales. Aunque sin quedar limitados a éstos, los adecuados revestimientos antiadherentes incluyen a los miembros del grupo que consta de revestimientos antiadherentes convencionales que comprenden un material laminar tal como una hoja de poliéster, una hoja de polietileno, una hoja de poliestireno o un papel recubierto con polietileno y con un adecuado recubrimiento hecho a base de fluoropolímero o silicona. Para administrar un agente activo tal como un Opiode, se procede a retirar el recubrimiento antiadherente para así dejar al descubierto el adhesivo piezosensible, y se pone al adhesivo piezosensible en contacto con la piel. El agente activo es susceptible de permear la membrana controladora de la velocidad y pasa a través de la misma y del adhesivo, entra en contacto con la piel, y entonces atraviesa la piel. La velocidad de aporte de un agente activo tal como un Opiode es parcialmente controlada por la velocidad a la cual el agente activo pasa a través de la membrana controladora de la velocidad. Preferiblemente, el adhesivo piezosensible no afecta de manera adversa a la velocidad de aporte y no reacciona químicamente con el agente activo. La velocidad de aporte es tal que le es aportada al animal una cantidad analgésicamente eficaz de un agente activo tal como un Opiode. En contraste con un agente activo, tal como un Opiode, un Antagonista, que puede estar presente en cualquier sitio en el reservorio, preferiblemente no atraviesa la membrana controladora de la velocidad, o bien, en caso de hacerlo, lo hace en una cantidad que es insuficiente para inhibir el efecto analgésico del agente activo.

La Fig. 1 representa una realización de una forma posológica transdérmica tipo reservorio. La forma posológica transdérmica 10 comprende un reservorio 11, que está típicamente en forma de una solución o de una dispersión 12 y tiene dispersado en el mismo un agente activo, tal como un Opiode 13, una Base Libre Antagonista 14, y una Sal Antagonista 14a. El reservorio 11 está dispuesto entre una película de forro impermeable 15, una membrana controladora de la velocidad 16 y un adhesivo piezosensible 17. Un revestimiento antiadherente 18 está aplicado a la capa de adhesivo piezosensible 17 y es retirado antes del uso. En una realización, el Opiode 13 y los Antagonistas 14, 14a, de los cuales al menos uno es una Base Libre Antagonista 14 y al menos uno es una Sal Antagonista 14a, están dispersados en todo el reservorio, aunque no es necesaria una dispersión uniforme.

El diseño tipo matriz de polímero constituye una variación de la forma posológica transdérmica tipo reservorio. En el diseño tipo matriz de polímero, un agente activo tal como un Opiode y los Antagonistas están dispersados en una matriz de polímero que controla parcialmente la velocidad de aporte del agente activo. Análogamente a lo que sucede en el caso del diseño tipo reservorio líquido, el reservorio constituido por la matriz de polímero está soportado en una capa de forro impermeable. En lugar de tener una capa continua de adhesivo, sin embargo, el diseño tipo matriz de polímero habitualmente incluye un anillo periférico de adhesivo que está situado en torno al borde del parche. Un revestimiento antiadherente protege la superficie de adhesivo y la superficie de la matriz de polímero. Para administrar un agente activo tal como un Opiode, se procede a retirar el revestimiento antiadherente para así dejar al descubierto a la matriz de polímero y al anillo de adhesivo piezosensible, y se pone al dispositivo en contacto con la piel. El anillo de adhesivo sujeta el dispositivo contra la piel, con lo cual la matriz de polímero queda directamente en contacto con la piel. Cuando la matriz de polímero está en contacto con la piel, un agente activo tal como un Opiode sale por difusión de la matriz de polímero, entra en contacto con la piel del animal, y pasa a través de la piel. La velocidad de aporte de los Antagonistas es parcialmente controlada por la velocidad de difusión de los Antagonistas hacia fuera de la matriz de polímero. La velocidad de aporte es tal que le es aportada al animal una cantidad analgésicamente eficaz de un agente activo tal como un Opiode. Los Antagonistas, que pueden estar presentes en cualquier sitio en la matriz de polímero, por otro lado no salen por difusión de la matriz de polímero, o bien, si tiene lugar una difusión, salen en una cantidad que es insuficiente para inhibir el efecto analgésico del agente activo.

La Fig. 2 representa una típica realización de la invención en forma de una forma posológica transdérmica tipo matriz de polímero. La forma posológica transdérmica 20 comprende un reservorio 21 que está en forma de matriz de polímero 22 que tiene dispersados en la misma un agente activo tal como un Opiode 23, una Base Libre Antagonista 24 y una Sal Antagonista 24a. En una realización, un Opiode 23 y los Antagonistas 24, 24a están dispersados en toda la matriz de polímero, si bien no es necesaria una dispersión uniforme. La matriz de polímero 21 está soportada en una capa de forro impermeable 25 y tiene un anillo periférico de adhesivo 26 situado en torno al borde del parche. Un revestimiento antiadherente 28 está aplicado al anillo periférico de adhesivo 26 y a la matriz de polímero 22 y es retirado antes del uso.

La forma posológica transdérmica tipo droga en adhesivo comprende un agente activo tal como un Opiode, una Base Libre Antagonista y una Sal Antagonista que están dispersados directamente en una matriz de adhesivo piezosensible. La matriz de adhesivo está típicamente soportada en el lado superior con una película de forro impermeable y en el lado que queda encarado a la piel con un revestimiento antiadherente impermeable. Para administrar un agente activo, tal como un Opiode, se procede a retirar el revestimiento antiadherente para así dejar al descubierto la matriz de adhesivo, y se pone al dispositivo en contacto con la piel. La matriz de adhesivo sirve para adherir el dispositivo a la piel y, típicamente, para controlar la velocidad de aporte de un agente activo tal como un Opiode. Análogamente a lo que sucede en el caso del diseño tipo matriz de polímero, el diseño tipo droga en adhesivo permite que un agente activo salga por difusión de la matriz de adhesivo, entre en contacto con la piel del animal y pase a través de la piel. La velocidad de aporte de un agente activo tal como un Opiode viene parcialmente determinada por la velocidad de difusión del agente activo hacia fuera de la matriz de adhesivo. La velocidad de aporte es tal que le es aportada al animal una cantidad analgésicamente eficaz de un agente activo tal como un Opiode. Los Antagonistas, que pueden

estar presentes en cualquier sitio en la matriz de adhesivo, por otro lado no salen por difusión de la matriz de adhesivo, o bien lo hacen en una cantidad que es insuficiente para inhibir el efecto analgésico de un agente activo.

La Fig. 3 representa una típica realización de la invención en forma de una forma posológica transdérmica tipo droga en adhesivo. La forma posológica transdérmica 30 comprende una matriz de adhesivo 31 que tiene dispersados en toda ella un agente activo tal como un Opióide 32, una Base Libre Antagonista 33 y una Sal Antagonista 33a. En una realización, un Opióide 32 y los Antagonistas 33, 33a están dispersados en toda la matriz de polímero, si bien no es necesaria una dispersión uniforme. La matriz de adhesivo 31 está soportada en una capa de forro impermeable 34 y tiene un revestimiento antiadherente impermeable 35 en el lado que queda encarado a la piel, siendo dicho revestimiento antiadherente impermeable retirado antes del uso.

La Fig. 3A representa otra realización de la invención en forma de una forma posológica transdérmica tipo droga en adhesivo. La forma posológica transdérmica 40 comprende una primera matriz de adhesivo 41 que tiene dispersado en toda ella un agente activo tal como un Opióide 42, y una segunda matriz de adhesivo 43 que tiene dispersadas en toda ella una Base Libre Antagonista y una Sal Antagonista 44, 44a. Las capas primera y segunda están separadas por una capa de barrera 45. Preferiblemente, un Opióide y los Antagonistas están dispersados en toda la matriz de adhesivo, si bien no es necesaria una dispersión uniforme. El sistema de matrices de adhesivo está soportado en una capa de forro de cubrimiento impermeable 46 y tiene un revestimiento antiadherente impermeable 47 en el lado que queda encarado a la piel, siendo dicho revestimiento antiadherente impermeable retirado antes del uso.

Son perfectamente conocidos para los expertos en la materia los sistemas de aporte transdérmico tipo reservorio, tipo matriz de polímero y tipo droga en adhesivo (véase, p. ej., H.S. Tan *et al.*, Pressure Sensitive adhesives for Transdermal Drug Delivery Systems, en PSTT 2(2):60-79 (1999), cuyo contenido queda expresamente incorporado a la presente por referencia).

En la forma posológica transdérmica de la invención puede usarse cualquier membrana controladora de la velocidad de las que son conocidas para los expertos en la materia. En una realización, la membrana no permite que pase a través de la misma cantidad alguna o cantidad detectable alguna de un Antagonista, particularmente en aquellos casos en los que un Antagonista puede pasar a través de la piel de un animal. Aunque sin quedar limitados a éstos, los materiales adecuados para las membranas controladoras de la velocidad incluyen a los miembros del grupo que consta de polietileno; polipropileno; copolímeros de etileno/propileno; copolímeros de etileno/acrilato de etilo; copolímeros de etileno/acetato de vinilo; poliacrilatos, polimetacrilatos; elastómeros silicónicos; 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 butilo; cauchos de epiclorhidrina; copolímero de etileno-alcohol vinílico; copolímero de etileno-viniloxietanol; copolímeros de silicona, como por ejemplo copolímeros de polisiloxano-policarbonato, copolímeros de polisiloxano-óxido de polietileno, copolímeros de polisiloxano-polimetacrilato, copolímeros de polisiloxano-alquilenosilano (como p. ej. copolímeros de polisiloxano-etileno), copolímeros de polisiloxano-alquilenosilano (como p. ej. copolímeros de polisiloxano-etileno-silano) y copolímeros similares; polímeros celulósicos, como por ejemplo metilcelulosa o etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y ésteres de celulosa; policarbonatos; politetrafluoroetileno; almidones, gelatina; gomas naturales y sintéticas; cualquier otro polímero o fibra natural o sintético(a); y combinaciones de los mismos.

La capa de forro puede ser de cualquier material adecuado que sea impermeable para el contenido del compartimento reservorio, de la matriz de polímero o de la matriz de adhesivo. Los materiales adecuados para películas de forro son perfectamente conocidos para los expertos en la materia e incluyen, aunque sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de polímeros oclusivos tales como poliuretano, poliésteres tales como poli(tereftalato de etileno), polieteramida, copoliéster, poliisobutileno, poliésteres, polietileno de alta y baja densidad, polipropileno, cloruro de polivinilo, folios metálicos y laminados de folios metálicos y adecuadas películas de polímero.

Los materiales adecuados para la matriz de polímero son perfectamente conocidos para los expertos en la materia e incluyen, aunque sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de polietileno; polipropileno; copolímeros de etileno/propileno; copolímeros de etileno/acrilato de etilo; copolímeros de etileno/acetato de vinilo; elastómeros silicónicos, y 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 butilo; cauchos de epiclorhidrina; copolímero de etileno-alcohol vinílico; copolímero de etileno-viniloxietanol; copolímeros de silicona, como por ejemplo copolímeros de polisiloxano-policarbonato, copolímeros de polisiloxano-óxido de polietileno, copolímeros de polisiloxano-polimetacrilato, copolímeros de polisiloxano-alquilenosilano (como p. ej. copolímeros de polisiloxano-etileno), copolímeros de polisiloxano-alquilenosilano (como p. ej. copolímeros de polisiloxano-etileno-silano) y copolímeros similares; polímeros celulósicos, como por ejemplo metilcelulosa o etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y ésteres de celulosa; policarbonatos; politetrafluoroetileno; y combinaciones de los mismos. En una realización, la matriz de polímero tiene una temperatura de transición vítrea inferior a la temperatura ambiente. El polímero puede pero no necesariamente tiene que tener un grado de cristalinidad a temperatura ambiente. Pueden incorporarse a los polímeros sitios o unidades monoméricos de reticulación. Por ejemplo, pueden incorporarse a los polímeros de poliacrilato monómeros reticulantes. Los monómeros reticulantes proporcionan sitios para reticular la matriz de polímero tras haber microdispersado el agente activo, tal como un Opióide, y un agente adverso, tal como un Antagonista, en el polímero. Aunque sin quedar limitados a éstos, los conocidos monómeros reticulantes para polímeros de poliacrilato incluyen a los miembros del grupo que consta de ésteres polimetacrílicos de polioles tales como diacrilato y dimetacrilato de butileno, trimetacri-

to de trimetilolpropano, y monómeros similares. Otros monómeros que proporcionan sitios de reticulación incluyen a los miembros del grupo que consta de acrilato de alilo, metacrilato de alilo, maleato de dialilo y monómeros similares. En una realización, la matriz de polímero no permite que cantidad alguna o cantidad detectable alguna de un Antagonista salga por difusión de la misma, particularmente en aquellos casos en los que los Antagonistas pueden pasar a través de la piel de un animal.

Los materiales que son adecuados para la matriz de adhesivo piezosensible son perfectamente conocidos para los expertos en la materia e incluyen, aunque sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de poliisobutilenos, polisiloxanos y copolímeros de poliacrilato (ésteres poliacrílicos), adhesivos hechos a base de caucho natural/goma karaya, hidrogeles, polímeros hidrofílicos y poliuretanos tales como los que se describen en H.S. Tan *et al.*, Pressure Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery Systems, en PSTT 2(2):60-79 (1999), cuya descripción queda incorporada a la presente por referencia. El adhesivo puede además comprender monómeros modificadores, agentes impartidores de pegajosidad, plastificantes, cargas, ceras, aceites y otros aditivos para impartir las deseadas propiedades de adherencia. *Id.* Además, un experto en la materia puede fácilmente lograr las deseadas propiedades de adherencia mediante la incorporación de materiales tales como iniciadores, reticuladores y comonómeros. En una realización, la matriz de adhesivo piezosensible no permite que cantidad alguna o cantidad detectable alguna de un Antagonista salga por difusión de la misma, particularmente en aquellos casos en los que el Antagonista puede pasar a través de la piel de un animal.

Los adhesivos piezosensibles que se prefieren para ser usados en las formas posológicas de la invención incluyen a los miembros del grupo que consta de acrilatos, poliisobutilenos, polímeros silicónicos y mezclas de los mismos. Ejemplos de útiles adhesivos piezosensibles de poliisobutileno están descritos en la Pat. U.S. N° 5.985.317 (Venkateshwaran *et al.*), cuya descripción queda incorporada a la presente por referencia. Ejemplos de útiles adhesivos piezosensibles de polímero de acrilato de silicona y mezclas de los mismos están descritos en la Pat. U.S. N° 5.474.783 (Miranda *et al.*), cuya descripción queda incorporada a la presente por referencia.

En general, el tamaño del dispositivo puede variar desde aproximadamente 1 cm² hasta más de 200 cm², y es típicamente de poco más o menos 5-50 cm². Son perfectamente conocidos para los expertos en la materia métodos para fabricar formas posológicas transdérmicas.

Aunque sin quedar limitados a los mismos, los ejemplos de dispositivos que son útiles en los métodos y formas posológicas transdérmicas de la invención incluyen a los que están descritos en las Patentes U.S. Núms. 4.806.341, 5.069.909, 5.236.714, 5.240.711, 5.902.603, 5.718.914, 5.968.547, 6.162.456 y 6.344.212, cuyas descripciones quedan incorporadas a la presente por referencia.

La forma posológica transdérmica puede opcionalmente comprender uno o varios mejoradores de la penetración, que incrementan la velocidad a la que un agente activo tal como un Opiode pasa a través de la piel del animal. En una realización, el mejorador de la penetración no mejora la penetración de un Antagonista a través de la piel. En otra realización, el mejorador de la penetración pasa a través de la membrana controladora de la velocidad o sale por difusión de la matriz de polímero o de la matriz de adhesivo, con lo cual puede establecer contacto con la piel del animal y mejorar la penetración de un agente activo tal como un Opiode a través de la piel del animal. Aunque sin quedar limitados a los mismos, los mejoradores de la penetración que son adecuados para ser usados en los métodos y formas posológicas transdérmicas de la invención incluyen a los miembros del grupo que consta de alcoholes de C₂-C₄ tales como etanol e isopropanol, monolaurato de polietilenglicol, monometiléter de dietilglicol, polietilenglicol-3-lauramida, dimetil-lauramida, dimetil-isosorbida, trioleato de sorbitan, 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 de monoésteres totales de al menos aproximadamente un 51% donde los monoésteres son los que tienen de 10 a 20 átomos de carbono, y mezclas de mono-, di- y tri-glicéridos de ácidos grasos. Aunque sin quedar limitados a los mismos, los ácidos grasos adecuados incluyen a los miembros del grupo que consta de ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico y ácido palmítico. Los mejoradores de la permeación hechos a base de monoglicéridos incluyen a los miembros del grupo que consta de monooleato de glicerol, monolaurato de glicerol y monolinoleato de glicerol, por ejemplo. Aunque sin quedar limitados a los mismos, los ejemplos de mejoradores de la penetración que son útiles en los métodos de la invención incluyen a los miembros del grupo que consta de los que están descritos en las Patentes U.S. Núms. 3.472.931, 3.527.864, 3.896.238, 3.903.256, 3.952.099, 3.989.816, 4.046.886, 4.130.643, 4.130.667, 4.299.826, 4.335.115, 4.343.798, 4.379.454, 4.405.616, 4.746.515, 4.316.893, 4.405.616, 4.060.084, 4.379.454, 4.560.553, 4.863.952, 4.863.970, 4.879.275, 4.940.586, 4.960.771, 4.973.468, 5.066.648, 5.164.406, 5.227.169, 5.229.130, 5.238.933, 5.308.625, 4.326.566, 5.378.730, 5.420.106, 5.641.504, 5.716.638, 5.750.137, 5.785.991, 5.837.289, 5.834.468, 5.882.676, 5.912.009, 5.952.000 y 6.004.578, y en Idson J. Pharm. Sci. 64(b6):901-924 (1975), cuyas descripciones quedan incorporadas a la presente por referencia.

5.3 Agentes activos

La forma posológica transdérmica puede comprender cualquier agente farmacológicamente activo que sea capaz de inducir un deseado efecto biológico o farmacológico que puede incluir, aunque sin carácter limitativo, a los efectos de (1) afectar a un proceso viviente; (2) tener un efecto profiláctico en un animal y prevenir un efecto indeseado, tal como prevenir una infección; (3) aliviar un estado causado por una enfermedad o un síntoma de la misma, *como p. ej.* dolor o inflamación; y/o (4) aliviar, reducir o eliminar una enfermedad, un estado o un síntoma del animal. El

efecto del agente activo puede ser local, tal como el de producir un efecto anestésico, o bien puede ser sistémico o una combinación de ambos. Aunque sin quedar limitadas a las mismas, las categorías generales de agentes activos pueden en una realización incluir a los miembros del grupo que consta de: opioides; inhibidores de la ACE (ACE = enzima de conversión de la angiotensina); hormonas adenohipofisarias; agentes bloqueadores de las neuronas adrenérgicas; 5 esteroides adrenocorticales; inhibidores de la biosíntesis de esteroides adrenocorticales; agonistas alfa-adrenérgicos; antagonistas alfa-adrenérgicos; agonistas alfa-dos-adrenérgicos selectivos; andrógenos; agentes antiadictivos; antian-drógenos; antiinfecciosos, tales como antibióticos, antimicrobianos y agentes antivirales; analgésicos y combinaciones de analgésicos; anoréxicos; antihelmínticos; antiartríticos; agentes antiasmáticos; anticonvulsivantes, antidepresivos; agentes antidiabéticos; antidiarreicos; agentes antieméticos y procinéticos; agentes antiepilépticos; antiestrógenos; 10 agentes antifungales; antihistaminas; agentes antiinflamatorios; preparaciones antimigraña; agentes antimuscarínicos; antinauseantes; antineoplásicos; agentes antiparasitarios; fármacos antiparkinsonismo; agentes antiplaquetas; antipro-gestinas; antiprurícticos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; anticolinérgicos; agentes antitiroideos; antitu-sivos; azaespirodecanodionas; simpatomiméticos; derivados de xantina; preparaciones cardiovasculares, incluyendo a los miembros del grupo que consta de bloqueadores de los canales del potasio y del calcio, alfa-bloqueadores, beta- 15 bloqueadores y antiarrítmicos; antihipertensivos; diuréticos y antiuréticos; vasodilatadores, incluyendo los cerebra-les, periféricos y coronarios generales; estimuladores del sistema nervioso central; vasoconstrictores; preparaciones para la tos y el resfriado, incluyendo los descongestivos; hormonas, tales como estradiol y otros esteroides, inclu-yendo a corticosteroides; hipnóticos; inmunosupresores; relajantes musculares; parasimpatolíticos; psicoestimulantes; sedantes; tranquilizantes; nicotina y sales de adición ácida de la misma; benzodiacepinas; barbituratos; benzotia-diacidas; agonistas beta-adrenérgicos; antagonistas beta-adrenérgicos; antagonistas beta-uno-adrenérgicos selectivos; 20 antagonistas beta-dos-adrenérgicos selectivos; sales biliares; agentes que afectan al volumen y a la composición de los fluidos corporales; butirofenonas; agentes que afectan a la calcificación; catecolaminas; agonistas colinérgicos; reac-tivadores de la colinesterasa; agentes dermatológicos; difenilbutilpiperidinas; alcaloides ergot; agentes bloqueadores gangliónicos; hidantoínas; agentes para el control de la acidez gástrica y el tratamiento de las úlceras pépticas; agentes 25 hematopoyéticos; histaminas; antagonistas de la 5-hidroxitriptamina; fármacos para el tratamiento de la hiperlipopro-teinemia; laxantes, metilxantinas; inhibidores de monoamina oxidasa; agentes bloqueadores neuromusculares; nitratos orgánicos; enzimas pancreáticas; fenotiacinas; prostaglandinas; retinoides; agentes para la espasticidad y los espasmos musculares agudos; succinimidas; tioxantinas; agentes trombolíticos; agentes tiroideos; inhibidores del transporte tu-bular de compuestos orgánicos; fármacos que afectan a la motilidad uterina; vitaminas y sustancias similares, o una 30 combinación de las mismas.

La forma posológica transdérmica puede comprender un componente activo que puede incluir, aunque sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de acetato de flurogestona, hidroxiprogesterona, acetato de hidroxipro-gesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, noretindrona, acetato de noretindrona, 35 noretisterona, noretinodrel, desogestrel, 3-ceto-desogestrel, gestadeno, levonorgestrel, estradiol, benzoato de estradiol, valerato de estradiol, ciprionato de estradiol, decanoato de estradiol, acetato de estradiol, etinilestradiol, estriol, estrona, mestranol, betametasona, acetato de betametasona, cortisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, cor-ticosterona, fluocinolona acetona, prednisolona, prednisona, triamcinolona, aldosterona, androsterona, testosterona, metiltestosterona, o una combinación de los mismos. 40

La forma posológica transdérmica puede comprender un componente activo que puede incluir, aunque sin carác-ter limitativo, a los miembros del grupo que consta de: a) un corticosteroide, *como p. ej.* cortisona, hidrocortisona, prednisolona, propionato de beclometasona, dexametasona, betametasona, flumetasona, triamcinolona, triamcinolona acetona, fluocinolona, fluocinolona acetona, acetato de fluocinolona, propionato de clobetasol, o sustancias simi- 45 lares, o una combinación de los mismos; b) un agente antiinflamatorio analgésico, *como p. ej.* acetaminofeno, ácido mefenámico, ácido flufenámico, indometacina, diclofenaco, diclofenaco sódico, alclofenaco, ibufenaco, oxifenbuta-zona, fenilbutazona, ibuprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, ácido salicílico, salicilato de metilo, ácido acetilsalicílico, 1-mentol, alcanfor, sulindaco, tolmetina sódica, naproxeno, fenbufeno, o sustancias similares, o una combinación de los mismos; c) un sedante hipnótico, *como p. ej.* fenobarbital, amobarbital, ciclobarbital, loracepam, haloperidol, o 50 sustancias similares, o una combinación de los mismos; d) un tranquilizante, *como p. ej.* flufenacina, tioridacina, dia-cepam, fluracepam, clorpromacina, o sustancias similares, o una combinación de los mismos; e) un antihipertensivo, *como p. ej.* clonidina, clonidina clorhidrato, bopinidol, timolol, pindolol, propranolol, clorhidrato de propranolol, bu-pranolol, indenol, naproxeno y nifedipina, bunitrolol, o sustancias similares, o una combinación de los mismos; f) un diurético hipotensivo, *como p. ej.* bendroflumetiácida, politiácida, metilclortiacida, triclormetiácida, ciclopentiácida, 55 bencilhidroclorotiácida, hidroclorotiácida, bumetanida, o sustancias similares, o una combinación de los mismos; g) un antibiótico, *como p. ej.* penicilina, tetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, minociclina, sulfato de fradiomicina, eritromicina, cloramfenicol, o sustancias similares, o una combinación de los mismos; h) un anestésico, *como p. ej.* lidocaína, benzocaína, etilaminobenzoato, o sustancias similares, o una combinación de los mismos; i) otro analgésico, *como p. ej.* ácido acetilsalicílico, trisalicilato de colina y magnesio, acetaminofeno, ibuprofeno, fenoprofeno, 60 diflusinal, naproxeno y sustancias similares; j) un agente antiprurítico, *como p. ej.* bisabolol, aceite de manzanilla, chamazuleno, alantoína, D-pantenol, ácido glicirreténico, un corticosteroide, una antihistamina y sustancias similares; k) un agente antimicrobiano, *como p. ej.* hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, clorocresol, cloruros de benzalconio, nitrofurazona, nistatina, sulfacetamida, clotriamazol, o sustancias similares, o una combinación de los mismos; l) un agente antifúngico, *como p. ej.* pentamicina, anfotericina B, pirrolnitrina, clotrimazol, o sustancias 65 similares, o una combinación de los mismos; m) una vitamina, *como p. ej.* vitamina A, ergocalciferol, colecalcife-rol, octotriamina, éster de ácido butírico y riboflavina, o sustancias similares, o una combinación de los mismos; n) un antiepiléptico, *como p. ej.* nitracepam, meprobamato, clonacepam, o sustancias similares, o una combinación de los mismos; o) una antihistamina, *como p. ej.* difenhidramina clorhidrato, clorfeniramina, difenilimidazol, o sustan-

cias similares, o una combinación de los mismos; p) un antitusivo, *como p. ej.* dextrometorfano, terbutalina, efedrina, efedrina clorhidrato, o sustancias similares, o una combinación de los mismos; q) una hormona sexual, *como p. ej.* progesterona, estradiol, estriol, estrona, o sustancias similares, o una combinación de los mismos; r) un antidepresivo, *como p. ej.* doxepina; s) un vasodilatador, *como p. ej.* nitroglicerina, nitrato de isosorbida, nitroglicol, tetranitrato de pentaeritritol, dipiridamol, o sustancias similares, o una combinación de los mismos; t) otro fármaco, *como p. ej.* 5-fluorouracilo, dihidroergotamina, desmopresina, digoxina, metoclopramida, domperidona, escopolamina, escopolamina clorhidrato, o sustancias similares, o una combinación de los mismos.

La cantidad de agente activo presente en la forma posológica transdérmica dependerá en parte del agente activo específico, del tipo de dispositivo, de los materiales que se usen en el dispositivo, y del periodo de tiempo por espacio del cual el agente activo será aportado al animal. La cantidad de agente activo presente en la forma posológica transdérmica, sin embargo, típicamente va desde poco más o menos 0,01 hasta poco más o menos 50 mg/cm², preferiblemente desde poco más o menos 0,05 hasta poco más o menos 15 mg/cm², y más preferiblemente desde poco más o menos 0,05 hasta poco más o menos 5,0 mg/cm². Está del todo al alcance de un experto en la materia determinar fácilmente la cantidad de un agente activo que sea necesaria para una indicación en particular.

5.4 Opioides

En la forma posológica transdérmica de la presente invención puede usarse cualquier Opiode. Aunque sin quedar limitados a éstos, los Opioides útiles incluyen a los miembros del grupo que consta de alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bencitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dihidromorfona, dihidroisomorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidromorfodona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpibanona, opio, oxicodona, oximorfona, pantopon, papaveretum, paregorico, pentazocina, fenadoxona, fendimetracina, fendimetrazona, fenomorfono, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, propilhexedrina, sulfentanilo, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de cualesquiera dos o más de los mismos.

En ciertas realizaciones, el Opiode es hidrocodona, morfina, hidromorfona, oxicodona, codeína, levorfanol, meperidina, metadona, oximorfona, buprenorfina, fentanilo, dipipanona, heroína, tramadol, etorfina, dihidroetorfina, butorfanol, levorfanol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de cualesquiera dos o más de los mismos. En una realización, el Opiode es oxicodona, hidrocodona, fentanilo, buprenorfina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, especialmente para parches pasivos, un Opiode está en forma de base libre. Para parches de la invención que usan iontoforesis para facilitar la penetración de la piel por parte de un Opiode, sin embargo, se prefiere una sal farmacéuticamente aceptable del Opiode.

La cantidad analgésicamente eficaz de Opiode presente en la forma posológica transdérmica dependerá en parte del Opiode específico, del tipo de dispositivo, de los materiales que se usen en el dispositivo, y del periodo de tiempo por espacio del cual el Opiode será aportado al animal. La cantidad analgésicamente eficaz de un Opiode presente en la forma posológica transdérmica, sin embargo, típicamente va desde poco más o menos 0,01 hasta poco más o menos 50 mg/cm², preferiblemente desde poco más o menos 0,05 hasta poco más o menos 15 mg/cm², y más preferiblemente desde poco más o menos 0,05 hasta poco más o menos 5,0 mg/cm². Está perfectamente al alcance de un experto en la materia determinar fácilmente la cantidad analgésicamente eficaz de un Opiode que será necesaria para una indicación en particular.

5.5 Agente adverso

El agente adverso puede ser cualquier agente farmacéutico activo que al menos parcialmente reduzca o bloquee al menos un efecto biológico de un agente activo o cree un efecto desagradable al ser absorbido en el torrente sanguíneo de un animal o un paciente. Aunque sin quedar limitados a los mismos, los ejemplos de agentes adversos incluyen a los miembros del grupo que consta de antagonistas de cualquier agente activo. Cuando en la forma posológica de la presente invención se usa en calidad del agente activo un agonista opioide, puede usarse en calidad del agente adverso un antagonista opioide. Análogamente, cuando en la forma posológica de la presente invención se usa en calidad del agente activo una benzodiacepina, puede usarse en calidad del agente adverso un antagonista de las benzodiacepinas. Cuando en la forma posológica de la presente invención se usa como agente activo un barbiturato, puede usarse en calidad del agente adverso un antagonista de los barbituratos. Cuando en la forma posológica de la presente invención se usa como agente activo una anfetamina, puede usarse en calidad del agente adverso un antagonista de las anfetaminas. Cuando el agente activo es tóxico al ser administrado con una dosificación superior a su gama terapéutica normal, es decir, cuando hay un importante riesgo de sobredosis, entonces puede usarse en calidad del agente adverso un antídoto del agente activo tóxico.

Aunque sin quedar limitados al mismo, entre los antagonistas de las benzodiacepinas que pueden ser usados en calidad del agente adverso de la presente invención está incluido el flumaceno.

Aunque sin quedar limitados a las mismas, entre los antagonistas de los barbituratos que pueden ser usados en calidad del agente adverso de la presente invención se incluyen las anfetaminas.

5 Aunque sin quedar limitados a las mismas, los antagonistas de los estimulantes que pueden ser usados en calidad del agente adverso de la presente invención incluyen a las benzodiacepinas.

10 En otra realización de la presente invención, el agente adverso es un agente que ocasiona una reacción fisiológica indeseada, tal como emesis. Este tipo de agente adverso puede ser usado con cualquier clase de agente terapéutico, incluyendo un opiode, una benzodiacepina, un barbiturato o un estimulante. Los ejemplos de agentes eméticos que son adecuados para ser usados en calidad del agente adverso en la presente invención incluyen a cualquier fármaco que de manera segura y eficaz induzca vómitos tras la administración, incluyendo, aunque sin carácter limitativo, el ipecac y la apomorfina.

15 5.6 Antagonista opiode

Aunque sin quedar limitados a los mismos, los antagonistas opioides que pueden ser usados en los métodos y las formas posológicas transdérmicas de la presente invención incluyen a los miembros del grupo que consta de ciclazocina, naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalbufina, nalorfina, ciclazacina, levalorfan, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el Antagonista es namelfeno, naloxona, 20 naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. La Base Libre Antagonista y la Sal Antagonista pueden estar basadas en el mismo antagonista o en antagonistas distintos; y así por ejemplo, la Base Libre Antagonista y la Sal Antagonista pueden ser naloxona y naloxona HCl, respectivamente.

25 En una realización, las Sales Antagonistas útiles incluyen a sales hechas a base de un ácido y del grupo nitrógeno básico de una forma de base libre de un antagonista. Aunque sin quedar limitados a los mismos, los ejemplos de Sales Antagonistas incluyen a los miembros del grupo que consta de sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, glubionato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

30 Otras Sales Antagonistas incluyen a sales preparadas a partir de un Antagonista que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional de ácido carboxílico o de ácido sulfónico, y de una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Aunque sin quedar limitadas a los mismos, las bases adecuadas incluyen a los miembros del grupo que consta de hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales tales como aluminio y cinc; amoníaco, y aminas orgánicas tales como mono-, di-, o trialkilaminas insustituidas o hidroxi-sustituidas; diciclohexilamina; 35 tributilamina; piridina; N-metil,N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-hidroxi alquilo inferior aminas), tales como mono-, bis- o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxi-ter-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-alquil inferior-N-(hidroxi alquil inferior)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina, o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina, y sustancias similares.

40 La cantidad de Antagonistas presente en la forma posológica transdérmica y suficiente para inhibir el efecto euforizante de un agente activo tal como un Opiode depende en parte de los Antagonistas específicos que se usen en el dispositivo. Típicamente, la relación en peso de agente activo tal como un Opiode a la cantidad total de Antagonistas en la forma posológica transdérmica va desde aproximadamente 15:1 hasta aproximadamente 1:5, y con mayor preferencia desde aproximadamente 12:1 hasta aproximadamente 4:1. Las combinaciones de Antagonistas ilustrativas incluyen a las siguientes:

50 naloxona HCl:base libre de naltrexona, que en una realización tiene una relación en peso que es desde aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 1:5, y en otra realización es desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:5;

55 base libre de naloxona:naltrexona HCl, que en una realización tiene una relación en peso que es desde aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 1:5, y en otra realización es desde aproximadamente 1:5 hasta aproximadamente 1:1;

60 naloxona HCl:base libre de nalmefeno, que en una realización tiene una relación en peso que es desde aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 1:5, y en otra realización es desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:5; y

65 naltrexona HCl:base libre de nalmefeno, que en una realización tiene una relación en peso que es desde aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 1:5, y en otra realización es desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:5.

En una realización, el Opiode es fentanilo. Las combinaciones de fentanilo:Antagonista ilustrativas incluyen a las siguientes:

ES 2 323 127 T3

fentanilo:naloxona HCl:base libre de naltrexona, que en una realización tiene una relación en peso de la combinación de fentanilo:Antagonista (cantidad total) que es desde aproximadamente 10:1 hasta aproximadamente 1:5, y en otra realización es desde aproximadamente 10:1 hasta aproximadamente 4:1;

5 fentanilo:base libre de naloxona:naltrexona HCl, que en una realización tiene una relación en peso de fentanilo:Antagonista (cantidad total) que es desde aproximadamente 10:1 hasta aproximadamente 1:5, y en otra realización es desde aproximadamente 10:1 hasta aproximadamente 4:1;

10 fentanilo:naloxona HCl:base libre de nalmefeno, que en una realización tiene una relación en peso de fentanilo:Antagonista (cantidad total) que es desde aproximadamente 15:1 hasta aproximadamente 1:5, y en otra realización es desde aproximadamente 12:1 hasta aproximadamente 4:1; y

15 fentanilo:naltrexona HCl:base libre de nalmefeno, que en una realización tiene una relación en peso de fentanilo:Antagonista (cantidad total) que es desde aproximadamente 15:1 hasta aproximadamente 1:5, y en otra realización es desde aproximadamente 12:1 hasta aproximadamente 4:1.

Un experto en la materia puede fácilmente determinar la cantidad de Antagonistas necesaria para una indicación en particular.

20 5.7 Métodos para tratar o prevenir el dolor

25 Según una realización de la invención, la forma posológica transdérmica de la invención puede ser usada para administrar a un animal, y preferiblemente a un mamífero, y más preferiblemente a un humano, una cantidad analgésicamente eficaz de un agente activo, tal como un Opiode, para el tratamiento o la prevención del dolor. La forma posológica transdérmica puede ser usada para tratar o prevenir el dolor agudo o crónico. Aunque sin quedar limitada a dichas aplicaciones, la forma posológica transdérmica puede ser por ejemplo usada para tratar o prevenir el dolor de cáncer, el dolor central, el dolor de parto, el dolor de infarto de miocardio, el dolor pancreático, el dolor de cólico, el dolor postoperatorio, el dolor de cefalea, el dolor muscular, el dolor óseo y el dolor asociado al cuidado intensivo.

30 Según los métodos de la invención, la forma posológica transdérmica es puesta en contacto con la piel del animal, y un agente activo tal como un Opiode es liberado por la forma posológica transdérmica y pasa a ser absorbido a través de la piel del animal. Una vez absorbido en el animal, un agente activo tal como un Opiode es aportado en una cantidad analgésicamente eficaz. La forma posológica transdérmica puede proporcionar un aporte sostenido y continuo de una cantidad analgésicamente eficaz de un agente activo. En una realización, la forma posológica transdérmica de la invención mantiene un nivel de un agente activo tal como un Opiode en el torrente sanguíneo del animal de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 nanogramos de agente activo por mililitro de plasma sanguíneo por espacio de un periodo de tiempo de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 7 días, en otra realización de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 72 horas, y en una realización adicional, de al menos aproximadamente 24 horas. En otra realización, la forma posológica transdérmica de la invención mantiene un nivel de un agente activo tal como un Opiode en el torrente sanguíneo del animal suficiente para lograr un efecto analgésico, y en consecuencia para tratar o prevenir el dolor por espacio de un periodo de tiempo de entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 7 días, en otra realización de entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 72 horas, y en aun otra realización, de al menos aproximadamente 24 horas.

45 Las formas posológicas transdérmicas de la invención son útiles para tratar o prevenir el dolor en un animal a base de poner a la piel de un animal que tenga necesidad de ello en contacto con una forma posológica transdérmica de la invención por espacio de una cantidad de tiempo suficiente para tratar o prevenir el dolor, y por ejemplo por espacio de un periodo de tiempo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 72 horas. En una realización, la cantidad de tiempo es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

50 5.8 Kits (*Kits = conjuntos de materiales y utensilios*)

55 La presente invención están también dirigida a un kit que comprende al menos una forma posológica de la invención. En una realización, la forma posológica está presente en un envase, *como p. ej.* una botella o una caja. En otra realización, el kit comprende además un conjunto de instrucciones que indican la forma de uso de la forma posológica para tratar a un paciente, *p. ej.* con respecto al dolor. En una realización, las instrucciones pueden ser una etiqueta impresa unida al envase o impresa en el mismo. En otra realización, las instrucciones pueden comprender una hoja impresa introducida en el envase o en la empaquetadura que contiene al envase. Las instrucciones pueden también indicar que la forma posológica y/o su uso están diseñados para reducir el abuso o el uso indebido de la forma posológica o la desviación con respecto a su correcta forma de uso.

60 Los ejemplos siguientes se dan para ayudar a comprender la invención, y naturalmente no deberán ser interpretados como algo que limite específicamente la invención que aquí se describe y reivindica. Debe considerarse que quedan dentro del alcance de la invención que aquí se presenta tales variaciones de la invención, incluyendo la sustitución de sus partes integrantes por cualesquiera equivalentes que actualmente se conozcan o que sean desarrollados más adelante, que quedarían perfectamente al alcance de los expertos en la materia, y los cambios de formulación o los pequeños cambios del diseño experimental.

6. Ejemplos

Los ejemplos siguientes son ejemplos proféticos que se cree que son funcionales ya sea tal como se indican o bien con pequeñas modificaciones como las que serían conocidas para un experto en la materia. Los ejemplos sirven para ilustrar el alcance de la presente invención, y no para limitarlo.

Ejemplo 1

Se preparó una forma posológica transdérmica según la Figura 3A, en la que la primera capa de adhesivo comprendía 15 mg/cm² de base libre de fentanilo en adhesivo. La segunda capa de adhesivo comprendía 15 mg/cm² de nalmefeno HCl en adhesivo. Se troquelaron varias porciones de 2 cm² del dispositivo, se procedió a retirar el revestimiento protector, y las porciones fueron inmovilizadas y puestas en recipientes de ensayo. La cantidad de base libre de fentanilo y de nalmefeno HCl que era susceptible de ser extraída del dispositivo (y estaba por consiguiente potencialmente disponible para el abuso) y en algunos casos está contenida dentro del dispositivo de aportación transdérmica fue determinada mediante extracción usando los disolventes siguientes: salina tamponada con fosfato ("PBS"), mezcla de alcohol/agua y éter etílico. Fueron usadas en cada extracción partes alícuotas de 15 ml de disolvente. La solución PBS fue preparada combinando cantidades iguales de un tampón de fosfato 0,1M (pH 6,5) y una solución 0,5M de cloruro sódico. La mezcla de alcohol/agua fue preparada mezclando 75 partes de etanol absoluto con 25 partes de agua.

Los viales con las muestras de ensayo fueron puestos en un agitador de laboratorio y agitados a 20 rpm. Fueron extraídas varias porciones de 1000 µl a intervalos de 5 minutos, y las mismas fueron analizadas usando cromatografía de líquidos. Usando cromatografía de líquidos se efectuó un análisis para la determinación tanto de la base libre de fentanilo como del nalmefeno HCl.

Los resultados del análisis para la determinación de la base libre de fentanilo están indicados en la Tabla 1, y los resultados del análisis para la determinación del nalmefeno HCl están indicados en la Tabla 2. La Figura 4 muestra las cantidades (microgramos/minuto) de base libre de fentanilo y de nalmefeno HCl extraídas del dispositivo mediante la PBS, la mezcla de alcohol/agua y el éter dietílico, respectivamente.

TABLA 1

DATOS DE EXTRACCIÓN PARA FENTANILO			
Tiempo (minutos)	DISOLVENTE		
	PBS (µg)	Etanol/Agua (µg)	Éter Dietílico (µg)
5	0	1436	3949
10	132	2286	3492
15	158	3058	4674
20	198	3537	5196
25	222	3882	4508
30	256	4097	4339

TABLA 2

DATOS DE EXTRACCIÓN PARA NALMEFENO HCL			
Tiempo (minutos)	DISOLVENTE		
	PBS (µg)	Etanol/Agua (µg)	Éter Dietílico (µg)
5	0	38	0
10	0	140	52
15	4	251	193
20	5	480	314
25	14	650	318
30	15	834	353

ES 2 323 127 T3

Ejemplo 2

Se preparó una forma posológica transdérmica según la Figura 3A, donde la primera capa de adhesivo comprendía 15 mg/cm² de base libre de fentanilo en adhesivo. La segunda capa de adhesivo comprendía cantidades aproximadamente iguales de naltrexona y nalmefeno HCl en adhesivo, con una carga total de 15 mg/cm². Se troquelaron varias porciones de 2 cm² del dispositivo, se procedió a retirar el revestimiento protector, y las porciones fueron inmovilizadas y puestas en recipientes de ensayo. La cantidad de base libre de fentanilo, nalmefeno HCl y naltrexona que era susceptible de ser extraída del dispositivo (y por consiguiente estaba potencialmente disponible para el abuso) y en algunos casos está contenida dentro del sistema de aportación transdérmica fue determinada mediante extracción usando los disolventes siguientes: PBS, mezcla de alcohol/agua y éter dietílico. Se usaron en cada extracción partes alícuotas de 15 ml de disolvente. La solución PBS fue preparada combinando cantidades iguales de un tampón de fosfato 0,1M (pH 6,5) y de una solución 0,5M de cloruro sódico. La mezcla de alcohol/agua fue preparada mezclando 75 partes de etanol absoluto con 25 partes de agua.

Los viales con las muestras de ensayo fueron puestos en un agitador de laboratorio y agitados a 20 rpm. Fueron extraídas varias porciones de 1000 µl a intervalos de 5 minutos, y las mismas fueron analizadas usando cromatografía de líquidos. Usando cromatografía de líquidos se realizó un análisis para la determinación de la base libre de fentanilo, del nalmefeno HCl y de la naltrexona.

Los resultados del análisis para la determinación de la base libre de fentanilo, del nalmefeno HCl y de la naltrexona están indicados en las Tablas 3, 4 y 5, respectivamente. La Figura 5 muestra las cantidades (microgramos/minuto) de base libre de fentanilo, nalmefeno HCl y naltrexona extraídas del dispositivo mediante la PBS, la mezcla de alcohol/agua y el éter dietílico, respectivamente.

TABLA 3

DATOS DE EXTRACCIÓN PARA FENTANILO			
Tiempo (minutos)	DISOLVENTE		
	PBS (µg)	Etanol/Agua (µg)	Éter Dietílico (µg)
5	0	1591	3565
10	118	2489	3978
15	190	3439	4476
20	227	3893	3657
25	277	4206	4471
30	306	4513	3646

TABLA 4

DATOS DE EXTRACCIÓN PARA NALMEFENO HCL			
Tiempo (minutos)	DISOLVENTE		
	PBS (µg)	Etanol/Agua (µg)	Éter Dietílico (µg)
5	0	48	596
10	6	179	1092
15	9	334	1514
20	9	469	1425
25	26	568	1649
30	35	721	1346

TABLA 5

DATOS DE EXTRACCIÓN PARA NALTREXONA			
Tiempo (minutos)	DISOLVENTE		
	PBS (μg)	Etanol/Agua (μg)	Éter Dietílico (μg)
5	0	50	204
10	8	177	386
15	10	331	556
20	22	471	537
25	28	577	637
30	38	735	534

Ejemplo 3

La Tabla 6 indica los datos obtenidos al haber transcurrido 30 minutos para los parches sometidos a ensayo como se indica en los Ejemplos 1 y 2.

TABLA 6

DATOS DE EXTRACCIÓN A LOS 30 MINUTOS				
		PBS (μg)	Etanol/Agua (μg)	Éter Dietílico (μg)
Ejemplo 1	Fentanilo	256	4097	4339
	Nalmefeno HCl	15	834	353
	Relación Fentanilo:Antagonista	17,0	4,9	12,3
Ejemplo 2	Fentanilo	306	4513	3646
	Nalmefeno HCl	35	721	1346
	Naltrexona	38	735	534
	Relación Fentanilo:Antagonista	4,2	3,1	1,9

Las relaciones que se indican son la cantidad de fentanilo extraído dividida por la cantidad total de antagonista extraído.

Como se muestra en la Tabla 6, la extracción de una forma posológica transdérmica ilustrativa de la invención da como resultado una mezcla de un Opiode y un Antagonista. La relación de Opiode extraído a Antagonista extraído total en un parche que tiene un Opiode, una Base Libre Antagonista y una Sal Antagonista es más baja que la de un dispositivo transdérmico que tiene solamente un Opiode y una Sal Antagonista. Debido al hecho de que con la extracción de la forma posológica transdérmica ilustrativa se obtiene una relación más baja de Opiode extraído a Antagonistas extraídos con respecto a un dispositivo que contiene solamente un Opiode y una Sal Antagonista, las formas posológicas transdérmicas de la invención son ventajosas por cuanto que las mismas son útiles para disuadir del abuso o impedir el abuso de un agente farmacéutico tal como un Opiode.

Ejemplo 4

Base libre de fentanilo (5,0 g) es añadida a etanol (25 g) con mezcla. Naloxona HCl (2,5 g) es añadido a agua (50 g) y propilenglicol (10 g) con mezcla hasta la disolución. A la solución de naloxona HCl se le añade naltrexona (2,5 g) en etanol (10 g). La solución resultante es combinada con la solución de fentanilo para formar el vehículo reservorio. Para el ajuste de la viscosidad se añade hidroxipropilcelulosa en un porcentaje de un 0,2-5,0% del peso total de la solución.

ES 2 323 127 T3

Una membrana de barrera intermedia (COTRAN 9702, 3M Company) es recubierta con un adhesivo de contacto con la piel (Solutia 737), y el adhesivo es protegido con un revestimiento antiadherente amovible (SCOTCHPAK 1022, 3M Company). Una película de forro (COTRAN 9701, 3M Company) es laminada con la membrana con una abertura parcial para permitir el llenado vertical con vehículo reservorio. Tras haber efectuado el llenado con vehículo reservorio hasta una carga de 5,0 mg/cm² de fentanilo, se procede a laminar la abertura para así obtener una forma posológica transdérmica tipo reservorio termosellado. El reservorio contiene una relación de 1 parte de fentanilo a 1 parte de Antagonista total, siendo la relación de antagonistas de 1 parte de naloxona HCl a 1 parte de naltrexona. La forma posológica transdérmica es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opioide o disuadiendo al mismo tiempo del mismo.

Ejemplo 5

Base libre de fentanilo (5,0 g) es añadida a etanol (20 g) con mezcla. Naloxona HCl (0,25 g) es añadido a agua (44 g) y propilenglicol (5 g) con mezcla hasta la disolución. A la solución de naloxona HCl se le añade naltrexona (0,25 g) en etanol (20 g). La solución resultante es combinada con la solución de fentanilo para formar el vehículo reservorio. Para el ajuste de la viscosidad se añade hidroxipropilcelulosa en un porcentaje de un 0,2-5,0% del peso de la solución total. Una membrana de barrera intermedia (Medifilm 390, Mylan) es recubierta con un adhesivo de contacto con la piel (National Starch 387-2051), y se protege el adhesivo con un revestimiento antiadherente amovible (SCOTCHPAK 1022, 3M Company). Una película de forro (SCOTCHPAK 9735, 3M Company) es laminada con la membrana con una abertura parcial para permitir el llenado vertical con vehículo reservorio. Tras el llenado con vehículo reservorio hasta una carga de 5,0 mg/cm² de fentanilo, se lamina la abertura para así obtener una forma posológica transdérmica tipo reservorio termosellado. El reservorio contiene una relación de 10 partes de fentanilo a 1 parte de Antagonista total, siendo la relación de antagonistas de 1 parte de naloxona HCl a 1 parte de naltrexona. La forma posológica transdérmica es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opioide o disuadiendo al mismo tiempo del mismo.

Ejemplo 6

Base libre de fentanilo (10 g) es añadida a etanol (20 g) con mezcla. Naloxona HCl (8 g) es añadido a agua (37,5 g) y propilenglicol (7,5 g) con mezcla hasta la disolución. A la solución de naloxona HCl se le añade naltrexona (2 g) en etanol (15 g). La solución resultante es combinada con la solución de fentanilo para así formar el vehículo reservorio. Para el ajuste de la viscosidad se añade hidroxipropilcelulosa en un porcentaje de un 0,2-5,0% del peso de la solución total. Una membrana de barrera intermedia (COTRAN 9726, 3M Company) es recubierta con un adhesivo de contacto con la piel (Solutia 737), y el adhesivo es protegido con un revestimiento antiadherente amovible (SCOTCHPAK 1022, 3M Company). Una película de forro (SCOTCHPAK 9735, 3M Company) es laminada con la membrana con una abertura parcial para permitir el llenado vertical con vehículo reservorio. Tras el llenado con vehículo reservorio hasta una carga de 2,5 mg/cm² de fentanilo, se procede a laminar la abertura para así obtener una forma posológica transdérmica tipo reservorio termosellado. El reservorio contiene una relación de 1 parte de fentanilo a 1 parte de Antagonista total, siendo la relación de antagonistas de 4 partes de naloxona HCl a 1 parte de naltrexona. La forma posológica transdérmica es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opioide o disuadiendo al mismo tiempo del mismo.

Ejemplo 7

Base libre de fentanilo (10 g) es añadida a etanol (25 g) con mezcla. Naloxona HCl (2 g) es añadido a agua (25 g) y propilenglicol (5 g) con mezcla hasta la disolución. A la solución de naloxona HCl se le añade naltrexona (8 g) en etanol (25 g). La solución resultante es combinada con la solución de fentanilo para formar el vehículo reservorio. Para el ajuste de la viscosidad se añade hidroxipropilcelulosa en un porcentaje de un 0,2-5,0% del peso de la solución total. Una membrana de barrera intermedia (COTRAN 9726, 3M Company) es recubierta con un adhesivo de contacto con la piel (Solutia 737), y el adhesivo es protegido con un revestimiento antiadherente amovible (SCOTCHPAK 1022, 3M Company). Una película de forro (SCOTCHPAK 9735, 3M Company) es laminada con la membrana con una abertura parcial para permitir el llenado vertical con vehículo reservorio. Tras el llenado con vehículo reservorio hasta una carga de 2,5 mg/cm² de fentanilo, se procede a laminar la abertura para así obtener una forma posológica transdérmica tipo reservorio termosellado. El reservorio contiene una relación de 1 parte de fentanilo a 1 parte de Antagonista total, siendo la relación de antagonistas de 1 parte de naloxona HCl a 4 partes de naltrexona. La forma posológica transdérmica es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opioide o disuadiendo al mismo tiempo del mismo.

Ejemplo 8

Base libre de fentanilo (5,0 g) es añadida a etanol (15 g) con mezcla. Naloxona HCl (0,9 g) es añadido a agua (59 g) y propilenglicol (10 g) con mezcla hasta la disolución. A la solución de naloxona HCl se le añade naltrexona (0,1 g) en etanol (10 g). La solución resultante es combinada con la solución de fentanilo para así formar el vehículo reservorio. Para el ajuste de la viscosidad se añade hidroxipropilcelulosa en un porcentaje de un 0,2-5,0% del peso de la solución total. Una membrana de barrera intermedia (COTRAN 9726, 3M Company) es recubierta con un adhesivo de contacto con la piel (Solutia 737), y el adhesivo es protegido con un revestimiento antiadherente amovible (SCOTCHPAK 1022, 3M Company). Tras el llenado con vehículo reservorio hasta una carga de 5,0 mg/cm² de fentanilo, una película de forro (SCOTCHPAK 9735, 3M Company) es laminada con la membrana para así obtener una forma posológica

ES 2 323 127 T3

transdérmica tipo reservorio termosellado. El reservorio contiene una relación de 5 partes de fentanilo a 1 parte de Antagonista total, siendo la relación de antagonistas de 9 partes de naloxona HCl a 1 parte de naltrexona. La forma posológica transdérmica es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opióide o disuadiendo al mismo tiempo del mismo.

5

Ejemplo 9

Base libre de fentanilo (7,5 g) es añadida a etanol (12,5 g) con mezcla hasta la disolución. Naloxona HCl (0,25 g) es añadido a agua (68 g) y propilenglicol (3 g) con mezcla hasta la disolución. A la solución de naloxona HCl se le añade naltrexona (1,25 g) en etanol (7,5 g). La solución resultante es combinada con la solución de fentanilo para así formar el vehículo reservorio. Para el ajuste de la viscosidad se añade hidroxipropilcelulosa en un porcentaje de un 0,2-5,0% del peso de la solución total. Una membrana de barrera intermedia (COTRAN 9726, 3M Company) es recubierta con un adhesivo de contacto con la piel (Solutia 737), y el adhesivo es protegido con un revestimiento antiadherente amovible (SCOTCHPAK 1022, 3M Company). Tras el llenado con vehículo reservorio hasta una carga de 5,0 mg/cm² de fentanilo, una película de forro (SCOTCHPAK 9735, 3M Company) es laminada con la membrana para así obtener una forma posológica transdérmica tipo reservorio termosellado. El reservorio contiene una relación de 5 partes de fentanilo a 1 parte de Antagonista total, siendo la relación de antagonistas de 1 parte de naloxona HCl a 5 partes de naltrexona. La forma posológica transdérmica es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opióide o disuadiendo al mismo tiempo del mismo.

20

Ejemplo 10

Base libre de fentanilo (5,0 g) y ácido láurico (2,5 g) son añadidos a etanol (15 g) con mezcla hasta la disolución. Naloxona HCl (2,5 g) es añadido a agua (45 g) con mezcla hasta la disolución. A la solución de naloxona HCl se le añade naltrexona (2,5 g) en etanol (15 g). La solución resultante es combinada con la solución de fentanilo para así formar el vehículo reservorio. Para el ajuste de la viscosidad se añade hidroxipropilcelulosa en un porcentaje de un 0,2-5,0% del peso de la solución total. Una membrana de barrera intermedia (COTRAN 9702, 3M Company) es recubierta con un adhesivo de contacto con la piel (Solutia 737), y el adhesivo es protegido con un revestimiento antiadherente amovible (SCOTCHPAK 1022, 3M Company). Tras el llenado con vehículo reservorio hasta una carga de 5,0 mg/cm² de fentanilo, una película de forro (SCOTCHPAK 9735, 3M Company) es laminada con la membrana para así obtener una forma posológica transdérmica tipo reservorio termosellado. El reservorio contiene una relación de 1 parte de fentanilo a 1 parte de Antagonista total, siendo la relación de antagonistas de 1 parte de naloxona HCl a 1 parte de naltrexona. La forma posológica transdérmica es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opióide o disuadiendo al mismo tiempo del mismo.

35

Ejemplo 11

Base libre de fentanilo (10 g) es añadida a metanol (90 g) con mezcla. Base libre de naloxona (5 g) es disuelta en metanol (25 g) y naltrexona HCl (5 g) es disuelto en agua (25 g), y las dos soluciones son combinadas y añadidas a la solución de fentanilo. Un adhesivo piezosensible basado en disolvente (Dow Silicones #7-4400) es añadido a la solución en cantidad suficiente para obtener una solución combinada que contiene, en peso de sólidos, un 90% de sólidos de adhesivo, un 5% de fentanilo, un 2,5% de base libre de naloxona y un 2,5% de naltrexona HCl. La mezcla de fentanilo y adhesivo es vertida sobre un revestimiento antiadherente (SCOTCHPAK 1022, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. La capa de recubrimiento contiene una carga de base libre de fentanilo de 15 mg/cm². Una cinta de forro de cubrimiento hecha a base de película de polietileno (SCOTCHPAK 9732, 3M Company) es laminada en caliente siendo aplicada a la superficie superior de la capa de adhesivo. La forma posológica transdérmica resultante contiene una relación de 1 parte de fentanilo a 1 parte de Antagonista total, siendo la relación de antagonistas de 1 parte de base libre de naloxona a 1 parte de naltrexona HCl. La forma posológica transdérmica es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opióide o disuadiendo al mismo tiempo del mismo.

50

Ejemplo 12

Base libre de fentanilo (10 g) es añadida a metanol (90 g) con mezcla. Base libre de naloxona (0,5 g) es disuelta en metanol (25 g) y naltrexona HCl (0,5 g) es disuelto en agua (25 g), y las dos soluciones son combinadas y añadidas a la solución de fentanilo. Un adhesivo piezosensible basado en disolvente (Dow Silicones #7-4400) es añadido a la solución en cantidad suficiente para obtener una solución combinada que contiene, en peso de sólidos, un 94% de sólidos de adhesivo, un 5% de fentanilo, un 0,25% de base libre de naloxona y un 0,25% de naltrexona HCl. La mezcla de fentanilo y adhesivo es vertida sobre un revestimiento antiadherente (SCOTCHPAK 1022, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. La capa de recubrimiento contiene una carga de base libre de fentanilo de 15 mg/cm². Una cinta de forro de cubrimiento hecha a base de película de polietileno (SCOTCHPAK 9732, 3M Company) es laminada en caliente siendo aplicada a la superficie superior de la capa de adhesivo. La forma posológica transdérmica resultante contiene una relación de 10 partes de fentanilo a 1 parte de Antagonista total, siendo la relación de antagonistas de 1 parte de base libre de naloxona a 1 parte de naltrexona HCl. La forma posológica transdérmica es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opióide o disuadiendo al mismo tiempo del mismo.

65

ES 2 323 127 T3

Ejemplo 13

Base libre de fentanilo (10 g) es añadida a metanol (90 g) con mezcla. Base libre de naloxona (8 g) es disuelta en metanol (45 g) y naltrexona HCl (2 g) es disuelto en agua (25 g), y las dos soluciones son combinadas y añadidas a la solución de fentanilo. Un adhesivo piezosensible basado en disolvente (Solutia 737) es añadido a la solución en cantidad suficiente para obtener una solución combinada que contiene, en peso de sólidos, un 90% de sólidos de adhesivo, un 5% de fentanilo, un 4% de base libre de naloxona y un 1% de naltrexona HCl. La mezcla de fentanilo y adhesivo es vertida sobre un revestimiento antiadherente (SCOTCHPAK 1022, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. La capa de recubrimiento contiene una carga de base libre de fentanilo de 15 mg/cm². Una cinta de forro de cubrimiento hecha a base de película de polietileno (SCOTCHPAK 9732, 3M Company) es laminada en caliente siendo aplicada a la superficie superior de la capa de adhesivo. La forma posológica transdérmica resultante contiene una relación de 1 parte de fentanilo a 1 parte de Antagonista total, siendo la relación de antagonistas de 4 partes de base libre de naloxona a 1 parte de naltrexona HCl. La forma posológica transdérmica es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opióide o disuadiendo al mismo tiempo del mismo.

Ejemplo 14

Base libre de fentanilo (10 g) es añadida a metanol (90 g) con mezcla. Base libre de naloxona (2 g) es disuelta en metanol (25 g) y naltrexona HCl (8 g) es disuelto en agua (45 g), y las dos soluciones son combinadas y añadidas a la solución de fentanilo. Un adhesivo piezosensible basado en disolvente (Solutia 737) es añadido a la solución en cantidad suficiente para obtener una solución combinada que contiene, en peso de sólidos, un 90% de sólidos de adhesivo, un 5% de fentanilo, un 1% de base libre de naloxona y un 4% de naltrexona HCl. La mezcla de fentanilo y adhesivo es vertida sobre un revestimiento antiadherente (SCOTCHPAK 1022, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. La capa de recubrimiento contiene una carga de base libre de fentanilo de 15 mg/cm². Una cinta de forro de cubrimiento hecha de película de polietileno (SCOTCHPAK 9732, 3M Company) es laminada en caliente siendo aplicada a la superficie superior de la capa de adhesivo. La forma posológica transdérmica resultante contiene una relación de 1 parte de fentanilo a 1 parte de Antagonista total, siendo la relación de antagonistas de 1 parte de base libre de naloxona a 4 partes de naltrexona HCl. La forma posológica transdérmica es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opióide o disuadiendo al mismo tiempo del mismo.

Ejemplo 15

Base libre de fentanilo (10 g) es añadida a metanol (90 g) con mezcla. Base libre de naloxona (1,8 g) es disuelta en metanol (20 g) y naltrexona HCl (0,2 g) es disuelto en agua (15 g), y las dos soluciones son combinadas y añadidas a la solución de fentanilo. Un adhesivo piezosensible basado en disolvente (Solutia 737) es añadido a la solución en cantidad suficiente para obtener una solución combinada que contiene, en peso de sólidos, un 94% de sólidos de adhesivo, un 5% de fentanilo, un 0,9% de base libre de naloxona y un 0,1% de naltrexona HCl. La mezcla de fentanilo y adhesivo es vertida sobre un revestimiento antiadherente (SCOTCHPAK 1022, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. La capa de recubrimiento contiene una carga de base libre de fentanilo de 15 mg/cm². Una cinta de forro de cubrimiento hecha de película de polietileno (SCOTCHPAK 9732, 3M Company) es laminada en caliente siendo aplicada a la superficie superior de la capa de adhesivo. La forma posológica transdérmica resultante contiene una relación de 5 partes de fentanilo a 1 parte de Antagonista total, siendo la relación de antagonistas de 9 partes de base libre de naloxona a 1 parte de naltrexona HCl. La forma posológica transdérmica es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opióide o disuadiendo al mismo tiempo del mismo.

Ejemplo 16

Base libre de fentanilo (7,5 g) es añadida a metanol (90 g) con mezcla. Base libre de naloxona (0,25 g) es disuelta en metanol (20 g) y naltrexona HCl (1,25 g) es disuelto en agua (20 g), y las dos soluciones son combinadas y añadidas a la solución de fentanilo. Un adhesivo piezosensible basado en disolvente (Solutia 737) es añadido a la solución en cantidad suficiente para obtener una solución combinada que contiene, en peso de sólidos, un 91% de sólidos de adhesivo, un 7,5% de fentanilo, un 0,25% de base libre de naloxona y un 1,25% de naltrexona HCl. La mezcla de fentanilo y adhesivo es vertida sobre un revestimiento antiadherente (SCOTCHPAK 1022, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. La capa de recubrimiento contiene una carga de base libre de fentanilo de 15 mg/cm². Una cinta de forro de cubrimiento hecha de película de polietileno (SCOTCHPAK 9732, 3M Company) es laminada en caliente siendo aplicada a la superficie superior de la capa de adhesivo. La forma posológica transdérmica resultante contiene una relación de 5 partes de fentanilo a 1 parte de Antagonista total, siendo la relación de antagonistas de 1 parte de base libre de naloxona a 5 partes de naltrexona HCl. La forma posológica transdérmica es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opióide o disuadiendo al mismo tiempo del mismo.

Ejemplo 17

Base libre de fentanilo (10 g) es añadida a metanol (90 g) con mezcla. Un adhesivo piezosensible basado en disolvente (Dow Silicones #7-4402) es añadido a la solución en cantidad suficiente para obtener una mezcla de fentanilo y adhesivo combinados que contiene, en peso de sólidos, un 90% de sólidos de adhesivo y un 10% de fentanilo.

ES 2 323 127 T3

Naloxona HCl (5 g) es disuelto en agua (25 g) y base libre de nalmefeno (5 g) es disuelta en metanol (25 g), y las 2 soluciones son combinadas y añadidas a una mezcla de adhesivo como la descrita anteriormente, para formar una mezcla de naloxona HCl-nalmefeno-adhesivo que contiene, en peso de sólidos, un 90% de sólidos de adhesivo, un 5% de base libre de nalmefeno y un 5% de naloxona HCl.

5

La mezcla de fentanilo y adhesivo es vertida sobre un revestimiento antiadherente (SCOTCHPAK 1022, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. La capa de recubrimiento contiene una carga de base libre de fentanilo de 15 mg/cm². La mezcla de naloxona HCl-nalmefeno-adhesivo es vertida sobre una membrana de barrera (SCOTCHPAK 1006, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. El recubrimiento hecho a base de la mezcla de naloxona HCl-nalmefeno-adhesivo contiene una carga de naloxona HCl y nalmefeno combinados de 15 mg/cm². La membrana de barrera es a continuación laminada con el revestimiento antiadherente, con lo cual la capa que contiene fentanilo es separada de la capa que contiene Antagonista por la membrana de barrera. El revestimiento recubierto con 2 capas resultante es laminado con una cubierta de película de poliéster (SCOTCHPAK 9732, suministrada por la 3M Company). La forma posológica transdérmica contiene una relación de 1 parte de fentanilo a 1 parte de Antagonista total, siendo la relación de antagonistas de 1 parte de naloxona HCl a 1 parte de nalmefeno. La forma posológica transdérmica es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opioide o disuadiendo al mismo tiempo del mismo.

Ejemplo 18

20

Base libre de fentanilo (10 g) es añadida a metanol (90 g) con mezcla. Un adhesivo piezosensible basado en disolvente (Dow Silicones #7-4402) es añadido a la solución en cantidad suficiente para producir una mezcla de fentanilo y adhesivo combinados que contiene, en peso de sólidos, un 90% de sólidos de adhesivo y un 10% de fentanilo.

25

Naloxona HCl (0,5 g) es disuelto en agua (20 g) y base libre de nalmefeno (0,5 g) es disuelta en metanol (20 g), y las 2 soluciones son combinadas y añadidas a una mezcla de adhesivo como la descrita anteriormente, para formar una mezcla de naloxona HCl-nalmefeno-adhesivo que contiene, en peso de sólidos, un 99% de sólidos de adhesivo, un 0,5% de base libre de nalmefeno y un 0,5% de naloxona HCl.

30

La mezcla de fentanilo y adhesivo es vertida sobre un revestimiento antiadherente (SCOTCHPAK 1022, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. La capa de recubrimiento contiene una carga de base libre de fentanilo de 13,5 mg/cm². La mezcla de naloxona HCl-nalmefeno-adhesivo es vertida sobre una membrana de barrera (SCOTCHPAK 1006, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. El recubrimiento hecho a base de la mezcla de naloxona HCl-nalmefeno-adhesivo contiene una carga de naloxona HCl y nalmefeno combinados de 1,5 mg/cm². La membrana de barrera es a continuación laminada con el revestimiento antiadherente, con lo cual la capa que contiene fentanilo es separada de la capa que contiene Antagonista por la membrana de barrera. El revestimiento recubierto con 2 capas resultante es laminado con una cubierta de película de poliéster (SCOTCHPAK 9732, suministrada por la 3M Company). La forma posológica transdérmica contiene una relación de 10 partes de fentanilo a 1 parte de Antagonista total, siendo la relación de antagonistas de 1 parte de naloxona HCl a 1 parte de nalmefeno. La forma posológica transdérmica es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opioide o disuadiendo al mismo tiempo del mismo.

Ejemplo 19

45

Base libre de fentanilo (10 g) es añadida a metanol (90 g) con mezcla. Un adhesivo piezosensible basado en disolvente (Dow Silicones #7-4402) es añadido a la solución en cantidad suficiente para obtener una mezcla de fentanilo y adhesivo combinados que contiene, en peso de sólidos, un 90% de sólidos de adhesivo y un 10% de fentanilo.

50

Naltrexona HCl (5 g) es disuelto en agua (25 g) y base libre de nalmefeno (5 g) es disuelta en metanol (25 g), y las 2 soluciones son combinadas y añadidas a una mezcla de adhesivo como la descrita anteriormente, para formar una mezcla de naltrexona HCl-nalmefeno-adhesivo que contiene, en peso de sólidos, un 90% de sólidos de adhesivo, un 5% de base libre de nalmefeno y un 5% de naltrexona HCl.

55

La mezcla de fentanilo y adhesivo es vertida sobre un revestimiento antiadherente (SCOTCHPAK 1022, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. La capa de recubrimiento contiene una carga de base libre de fentanilo de 15 mg/cm². La mezcla de naltrexona HCl-nalmefeno-adhesivo es vertida sobre una membrana de barrera (SCOTCHPAK 1006, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. El recubrimiento hecho a base de la mezcla de naltrexona HCl-nalmefeno-adhesivo contiene una carga de naltrexona HCl y nalmefeno combinados de 15 mg/cm². La membrana de barrera es a continuación laminada con el revestimiento antiadherente, con lo cual la capa que contiene fentanilo es separada de la capa que contiene Antagonista por la membrana de barrera. El revestimiento recubierto con 2 capas resultante es laminado con una cubierta de película de poliéster (SCOTCHPAK 9732, suministrada por la 3M Company). La forma posológica transdérmica contiene una relación de 1 parte de fentanilo a 1 parte de Antagonista total, siendo la relación de antagonistas de 1 parte de naltrexona HCl a 1 parte de nalmefeno. La forma posológica transdérmica es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opioide o disuadiendo al mismo tiempo del mismo.

65

ES 2 323 127 T3

Ejemplo 20

Base libre de fentanilo (10 g) es añadida a metanol (90 g) con mezcla. Un adhesivo piezosensible basado en disolvente (Dow Silicones #7-4402) es añadido a la solución en cantidad suficiente para producir una mezcla de fentanilo y adhesivo combinados que contiene, en peso de sólidos, un 90% de sólidos de adhesivo y un 10% de fentanilo.

Naltrexona HCl (0,5 g) es disuelto en agua (20 g) y base libre de nalmefeno (0,5 g) es disuelta en metanol (20 g), y las 2 soluciones son combinadas y añadidas a una mezcla de adhesivo como la descrita anteriormente, para así formar una mezcla de naltrexona HCl-nalmefeno-adhesivo que contiene, en peso de sólidos, un 99% de sólidos de adhesivo, un 0,5% de base libre de nalmefeno y un 0,5% de naltrexona HCl.

La mezcla de fentanilo y adhesivo es vertida sobre un revestimiento antiadherente (SCOTCHPAK 1022, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. La capa de recubrimiento contiene una carga de base libre de fentanilo de 13,5 mg/cm². La mezcla de naltrexona HCl-nalmefeno-adhesivo es vertida sobre una membrana de barrera (SCOTCHPAK 1006, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. El recubrimiento hecho a base de la mezcla de naltrexona HCl-nalmefeno-adhesivo contiene una carga de naltrexona HCl y nalmefeno combinados de 1,5 mg/cm². La membrana de barrera es a continuación laminada con el revestimiento antiadherente, con lo cual la capa que contiene fentanilo es separada de la capa que contiene Antagonista por la membrana de barrera. El revestimiento recubierto con 2 capas resultante es laminado con una cubierta de película de poliéster (SCOTCHPAK 9732, suministrada por la 3M Company). La forma posológica transdérmica contiene una relación de 10 partes de fentanilo a 1 parte de Antagonista total, siendo la relación de antagonistas de 1 parte de naltrexona HCl a 1 parte de nalmefeno. La forma posológica transdérmica es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opiode o disuadiendo al mismo tiempo del mismo.

Ejemplo 21

Base libre de fentanilo (5,0 g) es añadida a metanol (90 g) con mezcla. Un adhesivo piezosensible basado en disolvente (Dow Silicones #7-4402) es añadido a la solución en cantidad suficiente para producir una mezcla de fentanilo y adhesivo combinados que contiene, en peso de sólidos, un 90% de sólidos de adhesivo y un 10% de fentanilo.

Naloxona HCl (0,9 g) es disuelto en agua (20 g) y base libre de nalmefeno (0,1 g) es disuelta en metanol (20 g), y las 2 soluciones son combinadas y añadidas a una mezcla de adhesivo como la descrita anteriormente, para formar una mezcla de naloxona HCl-nalmefeno-adhesivo que contiene, en peso de sólidos, un 99% de sólidos de adhesivo, un 0,9% de base libre de nalmefeno y un 0,1% de naloxona HCl.

La mezcla de fentanilo y adhesivo es vertida sobre un revestimiento antiadherente (SCOTCHPAK 1022, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. La capa de recubrimiento contiene una carga de base libre de fentanilo de 12 mg/cm². La mezcla de naloxona HCl-nalmefeno-adhesivo es vertida sobre una membrana de barrera (SCOTCHPAK 1006, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. El recubrimiento hecho a base de la mezcla de naloxona HCl-nalmefeno-adhesivo contiene una carga de naloxona HCl y nalmefeno combinados de 3 mg/cm². La membrana de barrera es a continuación laminada con el revestimiento antiadherente, con lo cual la capa que contiene fentanilo es separada de la capa que contiene Antagonista por la membrana de barrera. El revestimiento recubierto con 2 capas resultante es laminado con una cubierta de película de poliéster (SCOTCHPAK 9732, suministrada por la 3M Company). La forma posológica transdérmica contiene una relación de 5 partes de fentanilo a 1 parte de Antagonista total, siendo la relación de antagonistas de 9 partes de naloxona HCl a 1 parte de nalmefeno. La forma posológica transdérmica es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opiode o disuadiendo al mismo tiempo del mismo.

Ejemplo 22

Base libre de fentanilo (7,5 g) es añadida a metanol (75 g) con mezcla. Un adhesivo piezosensible basado en disolvente (Dow Silicones #7-4402) es añadido a la solución en cantidad suficiente para producir una mezcla de fentanilo y adhesivo combinados que contiene, en peso de sólidos, un 90% de sólidos de adhesivo y un 10% de fentanilo.

Naloxona HCl (0,25 g) es disuelto en agua (20 g) y base libre de nalmefeno (1,25 g) es disuelta en metanol (20 g), y las 2 soluciones son combinadas y añadidas a una mezcla de adhesivo como la descrita anteriormente, para formar una mezcla de naloxona HCl-nalmefeno-adhesivo que contiene, en peso de sólidos, un 97,75% de sólidos de adhesivo, un 0,375% de base libre de nalmefeno y un 1,875% de naloxona HCl.

La mezcla de fentanilo y adhesivo es vertida sobre un revestimiento antiadherente (SCOTCHPAK 1022, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. La capa de recubrimiento contiene una carga de base libre de fentanilo de 15 mg/cm². La mezcla de naloxona HCl-nalmefeno-adhesivo es vertida sobre una membrana de barrera (SCOTCHPAK 1006, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. El recubrimiento hecho a base de la mezcla de naloxona HCl-nalmefeno-adhesivo contiene una carga de naloxona HCl y nalmefeno combinados de 3 mg/cm². La membrana de barrera es a continuación laminada con el revestimiento antiadherente, con lo cual la capa que contiene

ES 2 323 127 T3

fentanilo es separada de la capa que contiene Antagonista por la membrana de barrera. El revestimiento recubierto con 2 capas resultante es laminado con una cubierta de película de poliéster (SCOTCHPAK 9732, suministrada por la 3M Company). La forma posológica transdérmica contiene una relación de 5 partes de fentanilo a 1 parte de Antagonista total, siendo la relación de antagonistas de 1 parte de naloxona HCl a 5 partes de nalmefeno. La forma posológica transdérmica es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opiode o disuadiendo al mismo tiempo del mismo.

Ejemplo 23

10 Base libre de fentanilo (10 g) es añadida a metanol (90 g) con mezcla. Un adhesivo piezosensible basado en disolvente (Dow Silicones #7-4402) es añadido a la solución en cantidad suficiente para producir una mezcla de fentanilo y adhesivo combinados que contiene, en peso de sólidos, un 90% de sólidos de adhesivo y un 10% de fentanilo.

15 Naltrexona HCl (0,2 g) es disuelto en agua (20 g) y base libre de nalmefeno (1,8 g) es disuelta en metanol (20 g), y las 2 soluciones son combinadas y añadidas a una mezcla de adhesivo como la descrita anteriormente, para formar una mezcla de naltrexona HCl-nalmefeno-adhesivo que contiene, en peso de sólidos, un 98% de sólidos de adhesivo, un 1,8% de base libre de nalmefeno y un 0,2% de naltrexona HCl.

20 La mezcla de fentanilo y adhesivo es vertida sobre un revestimiento antiadherente (SCOTCHPAK 1022, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. La capa de recubrimiento contiene una carga de base libre de fentanilo de 15 mg/cm². La mezcla de naltrexona HCl-nalmefeno-adhesivo es vertida sobre una membrana de barrera (SCOTCHPAK 1006, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. El recubrimiento hecho a base de la mezcla de naltrexona HCl-nalmefeno-adhesivo contiene una carga de naltrexona HCl y nalmefeno combinados de 3 mg/cm². La membrana de barrera es a continuación laminada con el revestimiento antiadherente, con lo cual la capa que contiene fentanilo es separada de la capa que contiene Antagonista por la membrana de barrera. El revestimiento recubierto con 2 capas resultante es laminado con una cubierta de película de poliéster (SCOTCHPAK 9732, suministrada por la 3M Company). La forma posológica transdérmica contiene una relación de 5 partes de fentanilo a 1 parte de Antagonista total, siendo la relación de antagonistas de 1 parte de naltrexona HCl a 9 partes de nalmefeno. La forma posológica transdérmica es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opiode o disuadiendo al mismo tiempo del mismo.

Ejemplo 24

35 Base libre de fentanilo (7,5 g) es añadida a metanol (75 g) con mezcla. Un adhesivo piezosensible basado en disolvente (Dow Silicones #7-4402) es añadido a la solución en cantidad suficiente para producir una mezcla de fentanilo y adhesivo combinados que contiene, en peso de sólidos, un 90% de sólidos de adhesivo y un 10% de fentanilo.

40 Naloxona HCl (0,9 g) es disuelto en agua (20 g) y base libre de nalmefeno (0,1 g) es disuelta en metanol (20 g), y las 2 soluciones son combinadas y añadidas a una mezcla de adhesivo como la descrita anteriormente, para formar una mezcla de naloxona HCl-nalmefeno-adhesivo que contiene, en peso de sólidos, un 99% de sólidos de adhesivo, un 0,1% de base libre de nalmefeno y un 0,9% de naloxona HCl.

45 La mezcla de fentanilo y adhesivo es vertida sobre un revestimiento antiadherente (SCOTCHPAK 1022, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. La capa de recubrimiento contiene una carga de base libre de fentanilo de 15 mg/cm². La mezcla de naloxona HCl-nalmefeno-adhesivo es vertida sobre una membrana de barrera (SCOTCHPAK 1006, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. El recubrimiento hecho a base de la mezcla de naloxona HCl-nalmefeno-adhesivo contiene una carga de naloxona HCl y nalmefeno combinados de 1,0 mg/cm². La membrana de barrera es a continuación laminada con el revestimiento antiadherente, con lo cual la capa que contiene fentanilo es separada de la capa que contiene Antagonista por la membrana de barrera. El revestimiento recubierto con 2 capas resultante es laminado con una cubierta de película de poliéster (SCOTCHPAK 9732, suministrada por la 3M Company). La forma posológica transdérmica contiene una relación de 15 partes de fentanilo a 1 parte de Antagonista total, siendo la relación de antagonistas de 9 partes de naloxona HCl a 1 parte de nalmefeno. La forma posológica transdérmica es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opiode o desalentando al mismo tiempo del mismo.

Ejemplo 25

60 Base libre de fentanilo (21 g) es añadida a metanol (150 g) con mezcla. Un adhesivo piezosensible basado en disolvente (Dow Silicones #7-4402) es añadido a la solución en cantidad suficiente para producir una mezcla de fentanilo y adhesivo combinados que contiene, en peso de sólidos, un 90% de sólidos de adhesivo y un 10% de fentanilo.

65 Naltrexona HCl (2 g) es disuelto en agua (20 g) y base libre de nalmefeno (5 g) es disuelta en metanol (25 g), y las 2 soluciones son combinadas y añadidas a una mezcla de adhesivo como la descrita anteriormente, para formar una mezcla de naltrexona HCl-nalmefeno-adhesivo que contiene, en peso de sólidos, un 95,975% de sólidos de adhesivo, un 2,875% de base libre de nalmefeno y un 1,15% de naltrexona HCl.

La mezcla de fentanilo y adhesivo es vertida sobre un revestimiento antiadherente (SCOTCHPAK 1022, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. La capa de recubrimiento contiene una carga de base libre de fentanilo de 12 mg/cm². La mezcla de naltrexona HCl-nalmefeno-adhesivo es vertida sobre una membrana de barrera (SCOTCHPAK 1006, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. El recubrimiento hecho a base de la mezcla de naltrexona HCl-nalmefeno-adhesivo contiene una carga de naltrexona HCl y nalmefeno combinados de 4 mg/cm². La membrana de barrera es a continuación laminada con el revestimiento antiadherente, con lo cual la capa que contiene fentanilo es separada de la capa que contiene Antagonista por la membrana de barrera. El revestimiento recubierto con 2 capas resultante es laminado con una cubierta de película de poliéster (SCOTCHPAK 9732, suministrada por la 3M Company). La forma posológica transdérmica contiene una relación de 3 partes de fentanilo a 1 parte de Antagonista total, siendo la relación de antagonistas de 1 parte de naltrexona HCl a 2,5 partes de nalmefeno. La forma posológica transdérmica es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opiode o disuadiendo al mismo tiempo del mismo.

Ejemplo 26

Base libre de fentanilo (6 g) es añadida a metanol (65 g) con mezcla. Un adhesivo piezosensible basado en disolvente (Dow Silicones #7-4402) es añadido a la solución en cantidad suficiente para producir una mezcla de fentanilo y adhesivo combinados que contiene, en peso de sólidos, un 88% de sólidos de adhesivo y un 12% de fentanilo.

Naltrexona HCl (0,33 g) es disuelto en agua (15 g) y base libre de nalmefeno (0,67 g) es disuelta en metanol (20 g), y las 2 soluciones son combinadas y añadidas a una mezcla de adhesivo como la descrita anteriormente, para formar una mezcla de naltrexona HCl-nalmefeno-adhesivo que contiene, en peso de sólidos, un 97% de sólidos de adhesivo, un 2% de base libre de nalmefeno y un 1% de naltrexona HCl.

La mezcla de fentanilo y adhesivo es vertida sobre un revestimiento antiadherente (SCOTCHPAK 1022, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. La capa de recubrimiento contiene una carga de base libre de fentanilo de 12 mg/cm². La mezcla de naltrexona HCl-nalmefeno-adhesivo es vertida sobre una membrana de barrera (SCOTCHPAK 1006, 3M Company) y secada para retirar los disolventes. El recubrimiento hecho a base de la mezcla de naltrexona HCl-nalmefeno-adhesivo contiene una carga de naltrexona HCl y nalmefeno combinados de 2 mg/cm². La membrana de barrera es a continuación laminada con el revestimiento antiadherente, con lo cual la capa que contiene fentanilo es separada de la capa que contiene Antagonista por la membrana de barrera. El revestimiento recubierto con 2 capas resultante es laminado con una cubierta de película de poliéster (SCOTCHPAK 9732, suministrada por la 3M Company). La forma posológica transdérmica contiene una relación de 6 partes de fentanilo a 1 parte de Antagonista total, siendo la relación de antagonistas de 1 parte de naltrexona HCl a 2 partes de nalmefeno. La forma posológica transdérmica es útil para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opiode o disuadiendo al mismo tiempo del mismo.

Ejemplo 27

Se prepara un dispositivo transdérmico de 15 mg/cm² de fentanilo según los Ejemplos 17-26. En este ejemplo, sin embargo, la capa de Antagonista-adhesivo es preparada e incorporada a la forma posológica de aportación por transferencia en forma de dos capas independientes pero contiguas, que son una primera capa que contiene una mezcla de naloxona HCl-adhesivo, con una carga de naloxona HCl de 7,5 mg/cm², y una segunda capa que contiene una mezcla de nalmefeno-adhesivo, con una carga de nalmefeno de 7,5 mg/cm². Las formas posológicas transdérmicas son útiles para tratar o prevenir el dolor en un animal, impidiendo al mismo tiempo el abuso del Opiode o disuadiendo al mismo tiempo del mismo.

La presente invención no debe quedar limitada en cuanto a su alcance por las realizaciones específicas que aquí se han descrito. Ciertamente, a la luz de la anterior descripción y de las figuras acompañantes les resultarán evidentes a los expertos en la materia diversas modificaciones de la invención además de las que aquí se han descrito. Se pretende que tales modificaciones queden dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias que cita el solicitante se aporta solamente en calidad de información para el lector y no forma parte del documento de patente europea. A pesar de que se ha procedido con gran esmero al compilar las referencias, no puede excluirse la posibilidad de que se hayan producido errores u omisiones, y la OEP se exime de toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- US 4626539 A, Aungst [0003]
- US 4746515 A [0049]
- US 4806341 A, Chien [0003] [0048]
- US 4316893 A [0049]
- US 5069909 A, Sharma [0003] [0048]
- US 4060084 A [0049]

ES 2 323 127 T3

- US 5830497 A, Yamanaka [0005]
- US 5804215 A, Cubbage [0006]
- 5 • US 5149538 A, Granger [0007]
- US 5236714 A, Lee [0008] [0048]
- US 5985317 A, Venkateshwaran [0046]
- 10 • US 5474783 A, Miranda [0046]
- US 5240711 A [0048]
- US 5902603 A [0048]
- 15 • US 5718914 A [0048]
- US 5968547 A [0048]
- 20 • US 6162456 A [0048]
- US 6344212 A [0048]
- 25 • US 3472931 A [0049]
- US 3527864 A [0049]
- US 3896238 A [0049]
- 30 • US 3903256 A [0049]
- US 3952099 A [0049]
- 35 • US 3989816 A [0049]
- US 4046886 A [0049]
- US 4130643 A [0049]
- 40 • US 4130667 A [0049]
- US 4299826 A [0049]
- 45 • US 4335115 A [0049]
- US 4343798 A [0049]
- US 4379454 A [0049] [0049]
- 50 • US 4405616 A [0049] [0049]
- US 4560553 A [0049]
- US 4863952 A [0049]
- US 4863970 A [0049]
- US 4879275 A [0049]
- US 4940586 A [0049]
- US 4960771 A [0049]
- US 4973468 A [0049]
- US 5066648 A [0049]
- US 5164406 A [0049]
- US 5227169 A [0049]
- US 5229130 A [0049]
- US 5238933 A [0049]
- US 5308625 A [0049]
- US 4326566 A [0049]
- US 5378730 A [0049]
- US 5420106 A [0049]
- US 5641504 A [0049]
- US 5716638 A [0049]
- US 5750137 A [0049]
- US 5785991 A [0049]
- US 5837289 A [0049]
- US 5834468 A [0049]
- US 5882676 A [0049]
- US 5912009 A [0049]
- US 5952000 A [0049]
- US 6004578 A [0049]

Literatura no de patentes que se cita en la descripción

- 55 • H.S. TAN *et al.* Pressure Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery Systems. *PSTT*, 1999, vol. 2 (2), 60-79 [0033] [0045]
- H.S. TAN *et al.* Pressure Sensitive adhesives for Transdermal Drug Delivery Systems. *PSTT*, 1999, vol. 2 (2), 60-79 [0041]
- 60 • IDSON. *J. Pharm. Sci.*, 1975, vol. 64 (b6), 901-924 [0049]

65

REIVINDICACIONES

1. Forma posológica transdérmica que comprende:

5 un agente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

un antagonista en forma de una base libre; y

10 un antagonista en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

2. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 1, donde el antagonista que está en forma de una base libre está presente en una cantidad que es suficiente para inhibir al menos un efecto biológico del agente activo o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 3. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 1, donde la sal farmacéuticamente aceptable del antagonista está presente en una cantidad que es suficiente para inhibir al menos un efecto biológico del agente activo o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 4. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 1, donde tanto el antagonista que está en forma de una base libre como la sal farmacéuticamente aceptable del antagonista están presentes en una cantidad que es suficiente para inhibir al menos un efecto biológico del agente activo o de la sal aceptable del mismo.

25 5. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 1, donde la sal farmacéuticamente aceptable del antagonista y el antagonista que está en forma de una base libre están basados en el mismo antagonista.

30 6. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 1, donde la cantidad del agente activo o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg y la relación en peso del agente activo o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo a la cantidad total de antagonista que está en forma de una base libre y de sal farmacéuticamente aceptable de un antagonista es de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 1:5.

35 7. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 1, donde la cantidad del agente activo o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg y la relación en peso del agente activo o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo a la cantidad total de antagonista en forma de una base libre y de sal farmacéuticamente aceptable de un antagonista es de aproximadamente 12:1 a aproximadamente 4:1.

40 8. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 1, donde la forma posológica transdérmica comprende un reservorio que comprende al agente activo o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al antagonista en forma de una base libre y a la sal farmacéuticamente aceptable de un antagonista.

45 9. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 1, donde la forma posológica transdérmica es una forma posológica transdérmica tipo matriz de polímero.

50 10. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 1, donde la forma posológica transdérmica es una forma posológica transdérmica tipo droga en adhesivo.

55 11. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 1, donde el agente activo es un opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y tanto el antagonista en forma de una base libre como la sal farmacéuticamente aceptable de un antagonista son antagonistas opioides.

60 12. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 11, donde el antagonista opioide en forma de una base libre está presente en una cantidad que es suficiente para inhibir el efecto euforizante del opioide o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 13. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 11, donde la sal farmacéuticamente aceptable del antagonista opioide está presente en una cantidad que es suficiente para inhibir el efecto euforizante del opioide o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

70 14. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 11, donde tanto el antagonista opioide en forma de una base libre como la sal farmacéuticamente aceptable del antagonista opioide están presentes en una cantidad que es suficiente para inhibir el efecto euforizante del opioide o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

75 15. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 11, donde la sal farmacéuticamente aceptable del antagonista opioide y el antagonista opioide que está en forma de una base libre están basados en el mismo antagonista opioide.

ES 2 323 127 T3

16. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 11, donde la cantidad del opioide o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg y la relación en peso del opioide o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo a la cantidad total de antagonista opioide en forma de base libre y de sal farmacéuticamente aceptable de un antagonista opioide es de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 1:5.
17. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 11, donde la cantidad del opioide o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg y la relación en peso del opioide o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo a la cantidad total de antagonista opioide en forma de una base libre y de sal farmacéuticamente aceptable de un antagonista opioide es de aproximadamente 12:1 a aproximadamente 4:1.
18. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 11, donde la forma posológica transdérmica comprende un reservorio que comprende al opioide o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al antagonista opioide en forma de base libre y a la sal farmacéuticamente aceptable de un antagonista opioide.
19. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 11, donde la forma posológica transdérmica es una forma posológica transdérmica tipo matriz de polímero.
20. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 11, donde la forma posológica transdérmica es una forma posológica transdérmica tipo droga en adhesivo.
21. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 1, donde el opioide o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es seleccionado(a) de entre los miembros del grupo que consta de alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bencitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dihidromorfona, dihidroisomorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidromorfodona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofantanilo, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, pantopon, papaveretum, paregorico, pentazocina, fenadroxona, fendimetracina, fendimetrazona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, propilhexedrina, sulfentanilo, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de cualesquiera dos o más de los mismos.
22. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 21, donde el opioide o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
23. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 21, donde el opioide o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
24. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 21, donde el opioide o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
25. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 21, donde el opioide o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
26. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 25, donde el antagonista opioide en forma de una base libre es naltrexona y la sal farmacéuticamente aceptable es naloxona HCl.
27. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 25, donde el antagonista opioide en forma de una base libre es naloxona y la sal farmacéuticamente aceptable es naltrexona HCl.
28. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 25, donde el antagonista opioide en forma de una base libre es nalmefeno y la sal farmacéuticamente aceptable es naloxona HCl.
29. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 25, donde el antagonista opioide en forma de una base libre es nalmefeno y la sal farmacéuticamente aceptable es naltrexona HCl.
30. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 11, donde el antagonista opioide en forma de una base libre es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de ciclazocina, naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalbufina, nalorfina, ciclazacina y levalorfan.
31. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 30, donde el antagonista opioide en forma de una base libre es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de naloxona, naltrexona y nalmefeno.
32. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 11, donde la sal farmacéuticamente aceptable de un antagonista opioide es una sal farmacéuticamente aceptable de un antagonista opioide seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de ciclazocina, naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalbufina, nalorfina, ciclazacina y levalorfan.

ES 2 323 127 T3

33. La forma posológica transdérmica de la reivindicación 32, donde la sal farmacéuticamente aceptable de un antagonista opioide es una sal farmacéuticamente aceptable de un antagonista opioide seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de naloxona, naltrexona y nalmefeno.

5 34. Kit que es para tratar el dolor en un paciente y comprende:

a) el dispositivo de aporte transdérmico de la reivindicación 11; y

10 b) un conjunto impreso de instrucciones que indican la forma de uso de la forma posológica transdérmica para tratar el dolor.

15 35. Uso de un opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un antagonista opioide en forma de una base libre y un antagonista opioide en forma de una sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de una forma posológica transdérmica para tratar o prevenir el dolor en un paciente.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

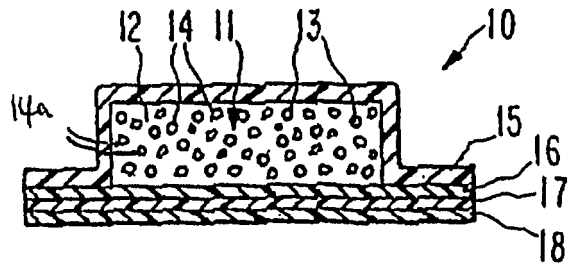


Fig. 1

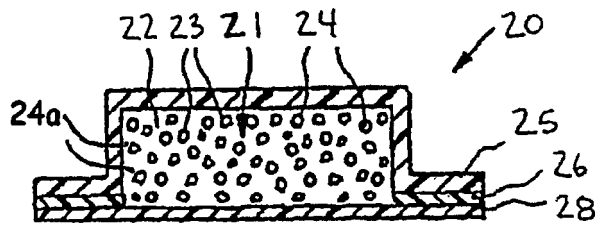


Fig. 2

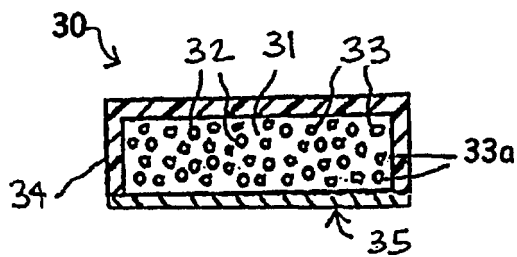


Fig. 3

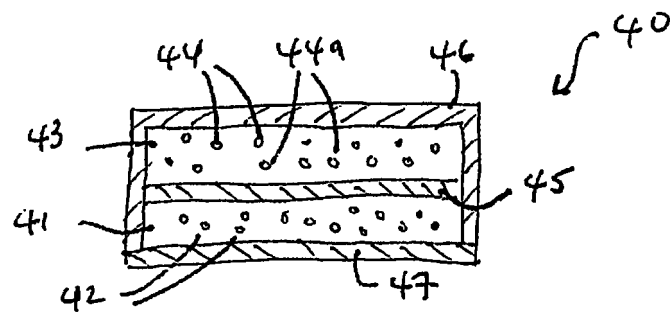
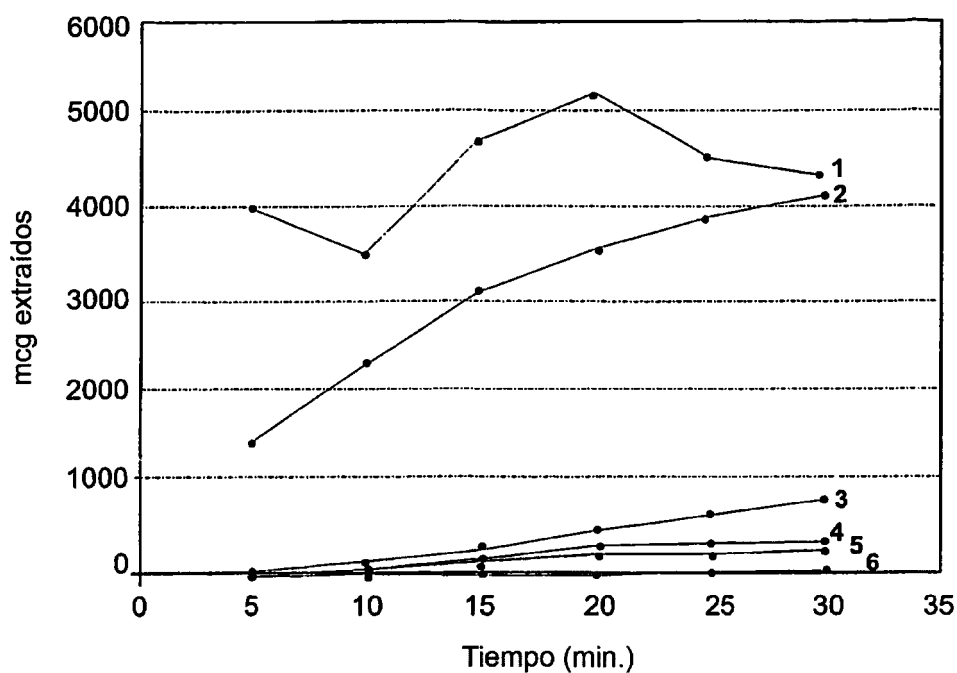


Fig. 3A

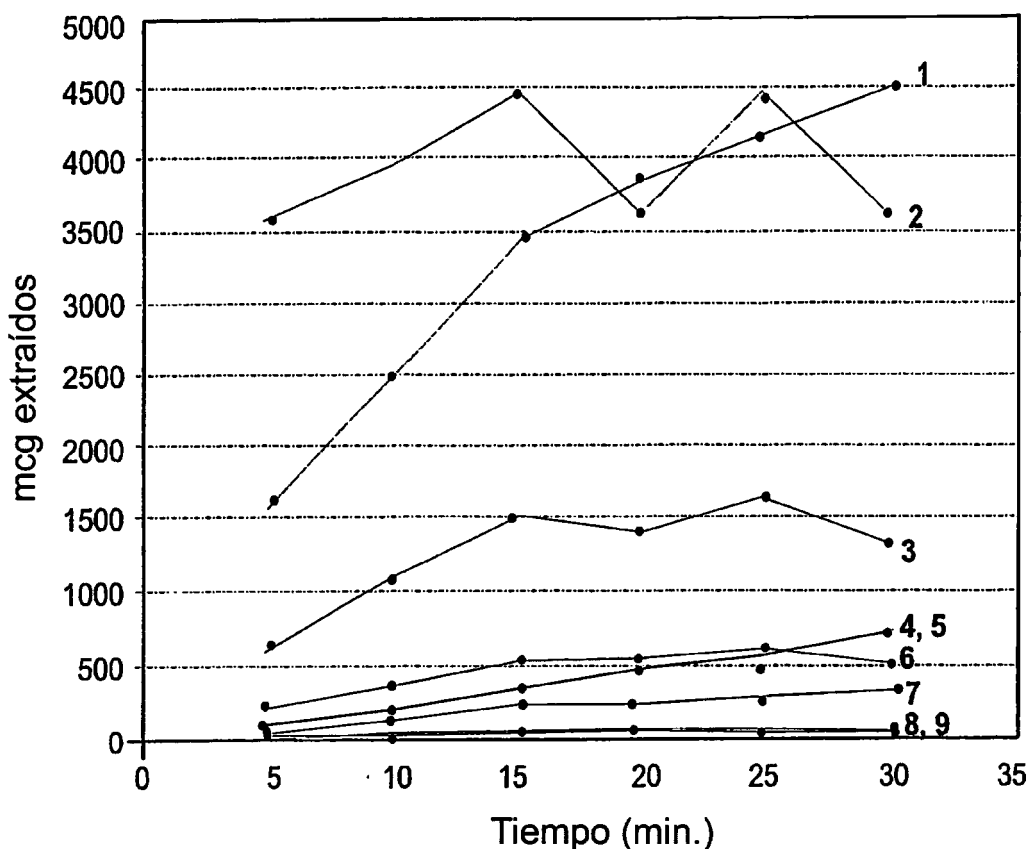
Fig. 4



Clave:

- 1: cantidad de fentanilo extraída usando éter dietílico
- 2: cantidad de fentanilo extraída usando etanol/agua
- 3: cantidad de nalmeveno HCl extraída usando etanol/agua
- 4: cantidad de nalmeveno HCl extraída usando éter dietílico
- 5: cantidad de fentanilo extraída usando salina tamponada con fosfato
- 6: cantidad de nalmeveno HCl extraída usando salina tamponada con fosfato

Fig. 5



Clave:

- 1: cantidad de fentanilo extraída usando disolvente de éter dietílico
- 2: cantidad de fentanilo extraída usando disolvente de etanol/agua
- 3: cantidad de nalmefeno HCl extraída usando disolvente de éter dietílico
- 4: cantidad de naltrexona extraída usando disolvente de éter dietílico
- 5: cantidad de nalmefeno HCl extraída usando disolvente de etanol/agua
- 6: cantidad de naltrexona extraída usando disolvente de etanol/agua
- 7: cantidad de fentanilo extraída usando salina tamponada con fosfato
- 8: cantidad de nalmefeno HCl extraída usando salina tamponada con fosfato
- 9: cantidad de naltrexona extraída usando salina tamponada con fosfato