

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-124058- -00006-0000

Fecha 2008-06-16 16:24:30 Dep 2020 NUECREACIONI
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios 44

Señores
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Bogotá, D.C.

Re.: Código 011-379-444
Expediente No. 04-124.058
Fase Nacional de Solicitud
de Patente PCT
EURO-CELTIQUE S.A.

En relación con el expediente de la referencia y dando cumplimiento a la última providencia recaída sobre este asunto por medio del presente escrito me permito manifestarles lo siguiente:

1. Adjunto una nueva versión de la descripción y las reivindicaciones, las cuales han sido debidamente revisadas y corregidas.
2. No se tienen en este momento datos comparativos disponibles. Sin embargo, tampoco se tiene conocimiento de ninguna técnica anterior que provea un sistema de disposición de dispositivo de entrega transdermal que disponga de un dispositivo de entrega transdermal que contenga un agente activo, y que también provea los beneficios de la invención del modo que se reivindica actualmente. Por ejemplo, cada una de las reivindicaciones 1-16 y 22-35 requiere un agente desactivador presente en el sistema de disposición para desactivar un agente activo presente en el dispositivo de entrega transdermal. En los sistemas de disposición de la técnica anterior no se encuentra ningún agente de desactivación de este

2/130
(3)

tipo. Referente al menos a la reivindicación 21, la presente invención es un método para disponer de un dispositivo de entrega transdermal que comprende colocar el dispositivo de entrega dentro de un receso de un primer sustrato rígido y no planar, y colocar un segundo sustrato rígido y no planar sobre el primer sustrato y el dispositivo de entrega. Este método dificulta el acceso a los adictos potenciales a un agente activo del dispositivo de entrega, tal como cortar y abrir el sistema de disposición.

3. Si bien muchas de las limitaciones que se citan en las reivindicaciones 5-14 pueden considerarse de características generales y amplias, cada una de las limitaciones mencionadas son significativas con respecto a la estructura y función del sistema de disposición. Por ejemplo, las reivindicaciones 5-9 tratan de limitaciones tales como la rigidez o forma no planar del sustrato del sistema de disposición. El objeto de estas características es dificultar el acceso por los adictos potenciales a un agente activo en el dispositivo de entrega. Un análisis similar aplica a las limitaciones que mencionan las reivindicaciones 10-14. Por ello, nuestra opinión es que dichas limitaciones reivindicadas no deben rechazarse por ser solamente características amplias y generales.
4. Cada una de las reivindicaciones 19-21 cita un método de disposición de un dispositivo de entrega transdermal cuya intención es dificultar el acceso de un potencial adicto al agente activo en el dispositivo de entrega de la disposición. No se entienden las objeciones del Examinador referentes a claridad. Igualmente, el Examinador objetó la reivindicación 22 por falta de claridad. La reivindicación 22 modificada es similar a la reivindicación 1

152

modificada; sin embargo, el agente de desactivación se cita como un agente desactivador no- μ -opioide.

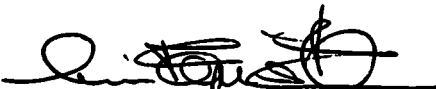
5. Las referencias de la técnica anterior citadas (Patente U.S. No. 4,956,171 de Chang y la Patente U.S. No. 5,232,702 de Pfister et al) divulgan sistemas de entrega transdermal, pero no divulgan, enseñan o sugieren sistemas de disposición o métodos de disposición, según la presente invención. Además, las reivindicaciones modificadas citan sistemas de disposición o kits que incluyen un dispositivo de entrega transdermal que tienen una capa de soporte impermeable, así como al menos un primer substrato que tiene un recubrimiento adhesivo en una cara. Por lo tanto, estas reivindicaciones modificadas no son consideradas no patentables por las referencias de la técnica anterior citadas que divulgan un dispositivo de entrega transdermal que tiene una capa de soporte pero que no divulgan ni sugieren un substrato adicional que tenga un recubrimiento adhesivo. Por ello, al menos por esta razón, nuestra representada es de la opinión que deben retirarse las objeciones basadas en la técnica anterior con respecto a estas reivindicaciones

6. Referente a las reivindicaciones 19 a 21 modificadas, la presente solicitud reivindica todos de disposición de un dispositivo de entrega. Puesto que las referencias de la técnica anterior citadas no divulgan ni sugieren métodos para la disposición de un dispositivo de entrega, según se reclama en la presente solicitud, somos de la opinión que también deben retirarse las objeciones de las reivindicaciones 19 a 21 con base en la técnica anterior.

7. Teniendo en cuenta lo dispuesto por el Consejo de Estado en sentencia proferida dentro del Expediente No. 7684 el 22 de Octubre de 2004 y acogida por esa Superintendencia mediante memorando interno de fecha 22 de Diciembre de 2004 dirigido a los funcionarios de la Delegatura de Propiedad Industrial, no se hace necesario acompañar comprobante de pago por concepto de modificación de la solicitud por cuanto el nuevo pliego reivindicatorio se presenta a instancia de la Superintendencia en cumplimiento de lo ordenado por el artículo 45 de la Decisión 486.

Renuncio al término faltante de traslado, y les solicito conceder el privilegio de patente de invención aquí tramitado.

De Ustedes Atentamente,


LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE
T.P. No. 68.995 del C.S.J.

**SISTEMAS DE DISPOSICIÓN DE DISPOSITIVOS DE ENTREGA
TRANSDERMAL PARA IMPEDIR EL ABUSO DE LOS AGENTES ACTIVOS QUE
ALLÍ SE CONTIENEN.**

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un sistema de disposición para prevenir, inhibir y/o disminuir el mal uso o abuso intencional y/o inadvertido de un dispositivo de entrega transdermal (TDD) (*transdermal delivery device*) que contiene un agente farmacéutico activo, tal como un opioide. La presente invención también se refiere a un método para la disposición de un TDD y/o para prevenir el mal uso o abuso de un TDD o de algún ingrediente de un TDD.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las formas de dosis transdermales son formas de dosis convenientes para entregar muchos agentes efectivos terapéuticamente activos, incluidos mas no limitando a analgésicos, tales como analgésicos opioides. Analgésicos opioides típicos incluyen, pero no se limitan a fentanil, buprenorfina, etorfinas y otros narcóticos de alta potencia. Otros agentes terapéuticamente efectivos que pueden entregarse por un sistema de entrega transdermal incluyen, pero no se limitan a antieméticos (escopolamina) agentes cardiovasculares (nitratos y clonidina), hormonas (estrógeno y testosterona), nicotina, vitaminas, suplementos dietéticos, etc.

La forma de dosis transdermal más común es un sistema transdermal accionado por difusión (parche transdermal) que utiliza un reservorio fluido o un sistema de matriz de fármaco-en-adhesivo. Otras formas de dosis transdermales incluyen, más no se limitan a geles tópicos, lociones, ungüentos, sistemas transmucosos y dispositivos y sistemas de entrega iontoforética (difusión eléctrica).

Las formas de dosis transdermal son particularmente útiles para liberación a término y liberación sostenida de agentes activos. Sin embargo, muchas formas de dosis, y en particular aquéllas para liberación a término y sostenida de agentes activos contienen grandes cantidades de agente(s) activo(s), frecuentemente muchas veces la dosis real absorbida. Con frecuencia, la forma de dosis contiene un exceso de agente activo o entrega menos de la cantidad total de su agente activo al sujeto que está siendo tratado. Esto resulta en que la mayor parte del agente activo permanece en la forma de dosis después del uso. Tanto la forma de

133
135

dosis no utilizada como la porción del agente activo que permanece en la forma de dosis después del uso están sujetas a posible abuso ilícito, en particular, si el agente activo es un narcótico o una sustancia controlada. Por ejemplo, las formas de dosis usadas que contienen opioides en exceso o no utilizados pueden decomponerse mediante mascado o extracción por parte de quien los ingiere. Aún, una cuidadosa disposición de formas de dosis utilizadas pueden no ser completamente efectivas para prevenir abuso, en particular, en casos de cumplimiento incompleto o parcial.

La patente U.S. No. 5,804,215 de Cubbage y otros, se refiere a un sistema de disposición de un parche transdermal que contiene un medicamento, tal como nicotina, que comprende un substrato flexible resistente a desgarre, cubierto con un adhesivo. El parche transdermal usado se adhiere al substrato con el fin de encapsular y prevenir acceso al parche transdermal. Cubbage prefiere los adhesivos basados en caucho.

Las patentes U.S. Nos. 5,149,538 de Granger y otros y 5,236,714 de Lee y otros, se refieren cada una a formas de dosis resistentes a mal uso para la entrega transdermal de opioides. En estas patentes, los respectivos parches transdermales se proveen con un antagonista opioide que se extrae del parche si el parche es masticado o sometido a un proceso de extracción. El propósito del antagonista opioide es bloquear cualquier efecto eufórico que se busque mediante el abuso de la forma de dosis.

El mal uso y/o abuso inadvertido y/o intencional de los dispositivos de entrega transdermal sigue siendo un importante problema de salud. Por ello, la necesidad de un sistema de disposición de entrega transdermal que sea menos susceptible a abuso que lo que actualmente se conoce en la técnica.

RESUMEN DE LA INVENCION

Una realización de la invención se refiere a un sistema de disposición TDD que comprende al menos un primer substrato que tiene un recubrimiento adhesivo en una cara, y uno o más de los siguientes componentes presentes al menos en o sobre el recubrimiento adhesivo, o en o sobre el primer substrato, o cualquier combinación de ello:

- (a) un monómero, y opcionalmente al menos un co-monómero;
- (b) un iniciador, y opcionalmente al menos un co-iniciador;
- (c) al menos un agente de enlace cruzado; y

- 134
7
136
- (d) al menos un agente desactivador de agente activo, por ej: un antagonista opioide para uso con un TDD que comprende un agonista opioide

Otra realización de la invención se refiere a un sistema de disposición de TDD que comprende además uno o más de los siguientes componentes presentes al menos en o sobre el recubrimiento adhesivo o en o sobre un segundo sustrato, o cualquier combinación de ello:

- (a) un monómero, y opcionalmente al menos un co-monómero,
- (b) un iniciador, y opcionalmente al menos un co-iniciador,
- (c) al menos un agente de enlace cruzado, y
- (d) al menos un agente desactivador de agente activo.

Una realización adicional de la invención se refiere a un kit que comprende un dispositivo de entrega transdermal que comprende al menos un agente activo; y un sistema de disposición TDD, donde el sistema de disposición TDD comprende:

- (i) al menos u primer sustrato que tiene un recubrimiento adhesivo en una cara;
- (ii) uno o más de los siguientes componentes presentes al menos en o sobre el recubrimiento adhesivo o en o sobre el primer sustrato, o cualquier combinación de lo mismo:
 - (a) un monómero, y opcionalmente al menos un co-monómero,
 - (b) un iniciador, y opcionalmente al menos un co-iniciador,
 - (c) al menos un agente de enlace cruzado, y
 - (d) al menos un agente desactivador de agente activo

En una realización, el sistema de disposición TDD comprende al menos un agente desactivador no- μ -opioide incluido al menos en o sobre el recubrimiento adhesivo, o en o sobre el primero y/o segundo sustrato, o cualquier combinación de lo mismo.

Otra realización de la invención se refiere a un kit que comprende un dispositivo de entrega transdermal que contiene al menos un agente activo; y un sistema de disposición TDD que comprende al menos un primer sustrato rígido, no planar que tiene un recubrimiento en al menos una cara.

Otra realización de la invención se refiere a un kit que comprende un dispositivo de entrega transdermal que comprende buprenorfina o cualquier forma o derivado farmacéuticamente aceptable de buprenorfina; y un sistema de disposición TDD que comprende al menos un primer sustrato que tiene un recubrimiento adhesivo en una de sus caras.

Una realización adicional de la invención se refiere a un kit que comprende un dispositivo de entrega transdermal que comprende fentanil o cualquier forma o derivado farmacéuticamente aceptable de fentanil; y un sistema de disposición TDD que comprende al menos un primer sustrato que tiene un recubrimiento adhesivo en una de sus caras.

Otra realización de la invención se refiere a un kit que comprende un dispositivo de entrega transdermal que comprende oxycodona o cualquier forma o derivado farmacéuticamente aceptable de oxycodona; y un sistema de disposición TDD que comprende al menos un primer sustrato que tiene un recubrimiento adhesivo en una de sus caras.

Otra realización de la invención se refiere a un sistema de disposición TDD que comprende al menos un primer sustrato que tiene un recubrimiento adhesivo en una de sus caras, donde el adhesivo es un adhesivo a base de silicona.

Otra realización de la invención se refiere a un sistema de disposición TDD que comprende al menos un primer sustrato que tiene un recubrimiento adhesivo en una de sus caras, donde el adhesivo es un adhesivo a base de acrilato.

Otra realización de la invención se refiere a un sistema de disposición TDD y/o kit que comprende lo mismo, donde el primer sustrato del sistema de disposición TDD exhibe una o más de las siguientes propiedades:

- (a) sustancialmente es impermeable a solventes;
- (b) sustancialmente no se expande por solventes;
- (c) sustancialmente es resistente a desgarre, y
- (d) sustancialmente es resistente a corte.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las Figuras 1A-1D muestra cada una sistema de disposición TDD según la invención, que tiene un área para inmovilizar y aislar un TDD, tal como un parche o múltiples TDD.

Las Figuras 2A-2C muestran TDD del tipo reservorio, tipo matriz de polímero y tipo fármaco-en-adhesivo, respectivamente.

La Figura 3 muestra un sistema de disposición TDD que contiene una mezcla de monómeros, un iniciador, y opcionalmente un agente de enlace cruzado y también un agente desactivador, opcionalmente en una mezcla con un agente de degradación, dentro de la misma región.

La Figura 4 muestra un sistema de disposición TDD que tiene un agente desactivador, opcionalmente en una mezcla con un agente de degradación, en una primera región y una mezcla de monómeros, un iniciador, y opcionalmente un agente de enlace cruzado en una segunda región.

Las Figuras 5-10 muestra cada uno la cantidad de buprenorfina (BUP) extraíble de un TDD de la Figura 2B, y de este modo, disponible para abuso, mediante la extracción por medio de agua destilada, acetato etílico, etanol, etil éter, acetona y metanol, respectivamente, y a medida que el TDD fue inmovilizado y aislado en un sistema de disposición TDD de buprenorfina de la Figura 1B.

La Figura 11 muestra un sistema de disposición TDD oclusivo según la presente invención, adherido a un libro en forma de hoja o varias hojas, cada uno con un área para inmovilizar y aislar un TDD, tal como un parche o múltiples TDD.

Las Figuras 12A-12D muestran un sistema de disposición TDD oclusivo según la presente invención, adherido en un libro en forma de múltiples hojas bi-dobladas, cada una con un área para inmovilizar y aislar un TDD, tal como un parche o múltiples TDD.

La Figura 13 muestra un kit según la presente invención, que incluye una caja que contiene uno o más dispositivos de entrega transdermal y un sistema de disposición TDD en la forma de un folleto pegado a una cara exterior de la caja

La Figura 14 muestra un sistema de disposición TDD según la presente invención, que comprende dos substratos rígidos no planares.

DEFINICIONES

La frase "dispositivo de entrega transdermal" o "TDD" tal como se utiliza en este contexto, se refiere a cualquier dispositivo que, cuando entra en contacto con la piel de un paciente, pueden entregar por vía transdermal una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquier agente biológicamente activo, tal como un

compuesto farmacéutico, como un opioide, a través de la piel a la circulación sistémica.

El término "opioide" cuando se utiliza en aislamiento, se refiere a un compuesto con actividad agonista del receptor μ -opioide.

Tal como se utiliza en este contexto, los términos "no- μ -opioide" y agonista de del no- μ -opioide" se refieren a un agente activo que se liga, opcionalmente esteroespecíficamente, a cualquier receptor κ -opioide, receptor δ -opioide y/o receptor ORL-1 opioide, pero principalmente, no a ningún receptor μ -opioide y produce actividad agonista.

Tal como se utiliza en este contexto, el término "agente desactivador" se refiere a un agente que desactiva o degrada un agonista no- μ -opioide, pero que no desactiva ni degrada un agonista opioide tal como se define aquí.

Por lo tanto, debe entenderse que, salvo indicación al contrario, cualquier referencia a cualquier compuesto farmacéutico en esta descripción incluye no solo ese compuesto farmacéutico, es decir, la denominada forma libre de ese compuesto, sino también derivados farmacéuticamente aceptables de ese compuesto, es decir, sales farmacéuticamente aceptables de ese compuesto, formas de base de ese compuesto y sus mezclas, y también mezclas de la forma libre y cualquiera o todos los derivados y estereoisómeros de lo mismo.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza en este contexto, por ej: para un opioide, se refiere a una sal formada de un ácido y el grupo nitrógeno básico de un opioide. Sales preferidas incluyen, pero no se limitan a sales de 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, formato, benzoato, glutamato, metanolsulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

El término "forma de base" tal como se utiliza en este contexto, por ej: un opioide se refiere a una sal preparada de un opioide que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional de ácido carboxílico o ácido sulfónico, y una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Bases apropiadas incluyen, pero no se limitan a hidróxidos de metales alcali tal como sodio, potasio y litio; hidróxidos de metal térreo alcalino tal como calcio y magnesio; hidróxidos de

138
11/10
1

otros metales, tales como aluminio y cinc; amoniaco y aminas orgánicas, tales como mono, di o trialquilaminas sustituidas por hidroxí o insustituidas; diciclohexilamina; tributil amina; piridina; N-metil, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-hidroxí alquil aminas bajas) tales como mono-, bi-, o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxí-tert-butilamina o tris-(hidroximetil)metilamina, N, N, -di alquil bajo-N-(hidroxí alquil bajo)-aminas, tales como N, N,-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina, o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina y amino ácidos tales como arginina, lisina y similares.

El término "sustancialmente" tal como se utiliza en este contexto, cuando modifica un adjetivo o una frase adjetivo inmediatamente después, debe entenderse para significar que el adjetivo o la frase adjetivo aplica al menos aproximadamente a un nivel de 95%, preferiblemente al menos un nivel de 98%, más preferiblemente al menos a aproximadamente un nivel de 99%, por ejemplo al menos a un nivel de 99,9%, con respecto al nombre o pronombre que modifica el adjetivo o la frase adjetivo.

Las frases "sustancialmente no" o "sustancialmente ningún" tal como se utiliza en este contexto, cuando modifica un adjetivo o una frase adjetivo inmediatamente después, debe entenderse para significar que el adjetivo o frase adjetivo aplica a no más de aproximadamente un nivel de 5%, preferiblemente no más de aproximadamente un nivel de 2%, más preferiblemente a no más de aproximadamente un nivel de 1%, por ejemplo no más de aproximadamente un nivel de 0,1%, con respecto al nombre o pronombre que modifica el adjetivo o la frase adjetivo. Alternativamente, la frase "sustancialmente no" o "sustancialmente ningún" puede utilizarse con la frase "completamente no" o "completamente ningún".

El término "aproximadamente" tal como se utiliza en este contexto, cuando modifica un valor o rango numérico, debe entenderse para significar más o menos 10% del valor o rango numérico.

Tal como se utiliza en este contexto, un "copolímero" incluye un polímero que comprende al menos dos subunidades monoméricas diferentes. Así, una cadena polimérica hecha de tres monómeros diferentes (conocida también como un terpolímero), se incluye dentro del término "copolímero", como lo son las cadenas de polímero que contienen más de tres unidades monoméricas diferentes.

12/139
1/1

Tal como se utiliza en este contexto, el término "oligómero" incluye compuestos que comprenden unidades monoméricas, como un polímero o copolímero, pero con un peso molecular bajo de modo que el compuesto no se considere como polimérico.

Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud de Patente Provisional U.S. No. 60/387,800 radicada el 10 de junio de 2002, la cual se incorpora en este contexto por referencia expresa.

El sistema de disposición de la invención puede utilizarse para evacuar cualquier tipo de TDD, independientemente de la construcción o forma del dispositivo, e independientemente del agente o agentes activos contenidos dentro del dispositivo. Los agentes activos que típicamente pueden ser administrados por un TDD incluyen, más no se limitan a opioides, no- μ -opioides, antieméticos (escopolamina) agentes cardiovasculares (nitratos y clonidina), hormonas (estrógeno y testosterona), nicotina, vitaminas y suplementos dietéticos. Para fines de ilustración, en este contexto se hará referencia principalmente a dispositivos TDD que contengan un analgésico opioide como el agente farmacéuticamente activo.

1. Dispositivos de Entrega Transdermal

TDD típicos incluyen un compuesto farmacéutico, tal como al menos un opioide y, opcionalmente, al menos un antagonista opioide en una cantidad suficiente para inhibir el efecto eufórico del opioide en caso de que el opioide y el antagonista opioide sean administrados, por ejemplo, por vía oral, intravenosa, bucal, nasal, parenteral, rectal y/o vaginal, a un mamífero, usualmente a un ser humano. Cuando entran en contacto con la piel de un paciente, dichos TDD permiten la administración transdermal del opioide pero (a) permiten la administración transdermal de solo una pequeña cantidad del antagonista opioide que sea inefectivo para inhibir el efecto analgésico del opioide, o (b) no permitan la administración transdermal del antagonista opioide. Sin embargo, si se utilizan dichos TDD para entregar el opioide por medio de una ruta que no sea transdermal, por ej: por vía intravenosa, bucal, nasal, oral, parenteral, rectal y/o vaginal, entonces el antagonista opioide degrada o inhibe el efecto eufórico del opioide. Preferiblemente, este tipo de TDD, inhibe el efecto eufórico del opioide si se usan de otra forma que no sea transdermal, independientemente de si el dispositivo ha sido correctamente usado previamente para el tratamiento o prevención de dolor.

Si bien no se requiere, un TDD puede interpretarse de modo que disuada a un abusador bien sea (a) de separar el antagonista opioide del opioide, o (b) aislar el opioide del TDD, y luego auto-administrar el opioide por otra ruta, tal como, más no limitando a vía oral, parenteral, nasal, intravenosa, bucal o por inhalación de vapores, como por ej. Una vía de administración que pueda resultar en un rápido ímpetu eufórico, conocido también como "ráfaga" que prefieren los abusadores. Por ejemplo, si un abusador intenta extraer el opioide del TDD colocándolo en un solvente, entonces el antagonista también se extraería, proporcionando una mezcla del opioide y del antagonista opioide. Si una mezcla del opioide y del antagonista opioide es administrada por una vía diferente a una vía transdermal, entonces el antagonista opioide ejercería su efecto antagónico para inhibir el efecto eufórico del opioide.

Cualquier dispositivo conocido para las personas versadas en la técnica para entrega transdermal de un agente terapéutico a un paciente puede calificar como un TDD. Por ejemplo, el TDD puede ser un TDD tipo reservorio, un TDD tipo matriz de polímero, o un TDD tipo fármaco-en-adhesivo (Ver por ej: H.S. Tan y W.R. Pfister, *Pressure Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery Systems*, PSTT, Vol. 2 No. 2. Feb. 1999, páginas 60 a 69, cuya descripción se incorpora en este contexto por referencia). El TDD está diseñado de modo que cuando entre en contacto con la piel del paciente, una cantidad analgésicamente efectiva del opioide sea administrada por vía transdermal al paciente. Pero el antagonista opioide permanece bien sea en el TDD y no es administrado al paciente o es administrado al paciente en una cantidad insuficiente para inhibir el efecto analgésico del opioide.

Típicamente, un TDD tipo reservorio comprende un reservorio, usualmente un líquido, localizado entre una película impermeable al respaldo y una membrana controladora de tasa, cubierta con una capa adhesiva que entra en contacto con la piel y es sensible a presión. El reservorio, que puede ser una solución o dispersión, contiene el opioide y el antagonista opioide. El TDD es soportado por la película impermeable al respaldo y la superficie adhesiva es protegida por un revestimiento de liberación. Para administrar el opioide, se remueve el revestimiento de liberación para exponer el adhesivo sensible a presión y el adhesivo sensible a presión entra en contacto con la piel. El opioide es permeable por medio de una membrana controladora de tasa, y penetra a través de ella y el adhesivo, entra en contacto con la piel y penetra la piel. Usualmente, la tasa de entrega del opioide es determinada por la tasa en que el opioide penetra en la membrana controladora de tasa. Preferiblemente, el adhesivo sensible a presión

no afecta adversamente la tasa de entrega y no reacciona químicamente con el opioide. La tasa de entrega es tal que una cantidad analgésicamente efectiva del opioide es entregada al paciente. Sin embargo, al contrario del opioide, el antagonista opioide que puede estar presente en cualquier parte del reservorio, preferiblemente no penetra en la membrana controladora de tasa, o si lo hace, lo hace en una cantidad insuficiente para inhibir el efecto analgésico del opioide.

La Figura 2 A muestra una realización de un TDD tipo reservorio. El TDD (10) comprende un reservorio (1), típicamente en forma de una solución o dispersión (12), que tiene disperso un opioide (13) y un antagonista opioide (14). El reservorio (11) se coloca entre una película impermeable al respaldo (15), una membrana controladora de tasa (16) y un adhesivo sensible a presión (17). Un revestimiento de liberación (18) se aplica a la capa adhesiva sensible a presión (17) y se retira antes de su uso. Preferiblemente, el opioide y el antagonista opioide se dispersan en el reservorio, aunque no es necesaria una dispersión uniforme.

Una variación del TDD tipo reservorio es el diseño de matriz de polímero. En el diseño de matriz de polímero, el opioide y el antagonista opioide se dispersan en una matriz de polímero que controla la tasa de entrega del opioide. Similar al diseño del reservorio de líquido, el reservorio de matriz de polímero es soportado en una capa impermeable. Sin embargo, en lugar de tener una capa adhesiva continua, usualmente, el diseño de matriz de polímero incluye un anillo periférico de adhesivo situado alrededor del borde del parche. Un revestimiento de liberación protege la superficie adhesiva y la superficie de la matriz de polímero. Para administrar el opioide, el revestimiento de liberación se retira para exponer la matriz de polímero y el anillo del adhesivo sensible a presión, y el dispositivo entra en contacto con la piel. El anillo de adhesivo sostiene el dispositivo contra la piel de modo que la matriz de polímero entre en contacto directo con la piel. Cuando la matriz de polímero entra en contacto con la piel, el opioide se difunde de la matriz de polímero, entra en contacto con la piel del paciente y penetra en la piel. Usualmente, la tasa de entrega del agonista opioide se determina por la tasa de difusión del opioide fuera de la matriz de polímero. La tasa de entrega es tal que una cantidad analgésicamente efectiva del opioide es entregada al paciente. De otra parte, el antagonista opioide, que puede estar presente en cualquier lugar en la matriz de polímero, o no se difunde fuera de la matriz de polímero, o si lo hace, lo hace en una cantidad insuficiente para inhibir el efecto analgésico del opioide.

La Figura 2B muestra una realización de la invención de un TDD típico de matriz de polímero. El TDD (20) comprende un reservorio (21) en forma de una matriz de polímero (22), que tiene disperso un opioide (23) y un antagonista opioide (24). Preferiblemente, el opioide y el antagonista opioide se dispersan en toda la matriz de polímero, aunque no se requiere una dispersión uniforme. La matriz de polímero (21) es soportada sobre una capa impermeable (25) y tiene un anillo periférico de adhesivo (26) localizada alrededor del borde del parche. Un revestimiento de liberación (28) se aplica a un anillo periférico de adhesivo (26) y matriz de polímero (22) y se retira antes del uso.

El TDD tipo fármaco-en-adhesivo comprende el agonista opioide y el antagonista opioide dispersados directamente en una matriz adhesiva sensible a presión. Para administrar el opioide, se retira el revestimiento de liberación para exponer la matriz adhesiva, y el dispositivo entra en contacto con la piel. La matriz adhesiva funciona para adherir el dispositivo a la piel, y típicamente, para controlar la tasa de entrega del opioide. Similar al diseño de matriz de polímero, el diseño fármaco-en-adhesivo permite que el opioide se difunda fuera de la matriz adhesiva, entre en contacto con la piel del paciente, y penetre en la piel. Normalmente, la tasa de entrega del opioide es determinada por la tasa de difusión del opioide fuera de la matriz adhesiva. La tasa de entrega es tal que una cantidad analgésicamente efectiva del opioide es entregada al paciente. De otra parte, el antagonista opioide, que puede estar presente en cualquier lugar en la matriz adhesiva, no se difunde fuera de la matriz adhesiva, o lo hace en una cantidad insuficiente para inhibir el efecto analgésico del opioide.

La Figura 2C muestra una realización de un TDD típico de fármaco-en-adhesivo de la invención. El TDD (30) comprende una matriz adhesiva (31) que tiene disperso un opioide (32) y un antagonista opioide (33). Preferiblemente, el opioide y el antagonista opioide están dispersos en toda la matriz adhesiva, aunque no se requiere una dispersión uniforme. La matriz adhesiva (31) está soportada sobre una capa impermeable (34) y tiene un revestimiento impermeable de liberación (35) en el lado de cara a la piel, el cual se retira antes del uso.

Los TDD tipo reservorio, tipo de matriz de polímero y tipo fármaco-en-adhesivo son conocidos por las personas versadas en la técnica. (Ver por ej. H. Tan y W. Pfister, *Pressure Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery Systems*, PSTT, Vol. 2 No. 2. Feb. 1999, cuya descripción se incorpora en este contexto por referencia). En una realización preferida, el sistema de disposición TDD según la invención, inmoviliza y aísla ventajosamente un TDD tipo matriz de

polímero y/o un TDD tipo fármaco-en-adhesivo para prevenir, controlar o inhibir mal uso y/o abuso del agente activo que se contiene en el TDD.

En el TDD de la invención se puede usar cualquier membrana controladora de tasa conocida para las personas versadas en la técnica. Es preferible seleccionar una membrana que no permita ninguna o ninguna cantidad detectable del antagonista opioide que penetre al través, en particular, en los casos en que el antagonista opioide pueda penetrar a la piel del paciente. Materiales indicados para membranas controladoras de tasa incluyen, pero no se limitan a, polietileno; polipropileno, co-polímeros de etileno/propileno; co-polímeros de etileno/etilacrilato; co-polímeros de etilen/vinil acetato; poliacrilatos, polimetacrilatos; elastómeros de silicona; polidimetilsiloxanos grado médico; caucho neopreno; poliisobutileno; polietileno clorinado; cloruro polivinílico; copolímero cloruro vinílico-acetato vinílico; polímero de polimeacrilato (hidrogel); cloruro de polivinildeno; poli(etilen tereftalato); caucho de butilo; cauchos de epiclorohidrina; copolímero de alcohol etilen-vinilo; copolímero de etilen-viniloxietanol; co-polímeros de silicona, por ejemplo co-polímeros de polisiloxano-policarbonato, co-polímeros de polisiloxano-polietilenoxido, co-polímeros de polisiloxano-polimetacrilato, co-polímeros de polisiloxano-alquilen (por ej: co-polímeros de polisiloxano-etilen) co-polímeros de polisiloxano-alquilsilano (por ej: poli(siloxano-co-etilensilano) y similares; polímeros de celulosa, por ejemplo metil o etil celulosa, hidroxipropil metil celulosa y ésteres de celulosa; policarbonatos; politetrafluoroetilen; almidones; gelatina, gomas naturales y sintéticas; cualquier otro polímero o fibra natural o sintética, y combinaciones de lo mismo.

La capa del soporte puede ser de cualquier material indicado que sea impermeable al contenido del compartimiento del reservorio, la matriz de polímero, o la matriz adhesiva. En la técnica se conocen materiales indicados para las películas e incluyen, más no se limitan a polímeros oclusivos tales como poliuretano, poliésteres tales como poli(etilen ftalato), amida de poliéter, co-poliéster, poliisobutilen, poliésteres, polietilen de alta y baja densidad, polipropileno, polivinil cloruro, láminas metálicas y laminados de lámina metálica de películas de polímero adecuadas.

En la técnica se conocen materiales indicados para la matriz de polímero e incluyen, polietileno; polipropileno, co-polímeros de etileno/propileno; co-polímeros de etileno/etilacrilato; co-polímeros de etilen/vinil acetato; elastómeros de silicona; polidimetilsiloxanos grado médico; caucho neopreno; poliisobutileno; polietileno clorinado; cloruro polivinílico; copolímero cloruro vinílico-acetato vinílico;

polímero de polimeacrilato (hidrogel); cloruro de polivinildeno; (poli)etilen tereftalato); caucho de butilo; cauchos de epiclorohidrina; co-polímero de alcohol etilen-vinilo; co-polímero de etilen-viniloxietanol; co-polímeros de silicona, por ejemplo co-polímeros de polisiloxano-policarbonato, co-polímeros de polisiloxano-polietilenoxido, co-polímeros de polisiloxano-polimetacrilato, co-polímeros de polisiloxano-alquilen (por ej: co-polímeros de polisiloxano-etilen) co-polímeros de polisiloxano-alquilsilano (por ej: poli(siloxano-co-etilensilano) y similares; polímeros de celulosa, por ejemplo metil o etil celulosa, hidroxipropil metil celulosa y ésteres de celulosa; policarbonatos; politetrafluoroetilen y combinaciones de lo mismo. Preferiblemente, la matriz de polímero tiene una temperatura de transición de vidrio por debajo de la temperatura ambiente. El polímero puede, pero no necesariamente requiere, tener un grado no cero de cristalinidad a temperatura ambiente. A los polímeros se les puede incorporar unidades o sitios monoméricos de enlace cruzado. Por ejemplo, se pueden incorporar monómeros de enlace cruzado en los polímeros de poliacrilato. Los monómeros de enlace cruzado provee sitios para el enlace cruzado de la matriz de polímero luego de microdispersar el opioide y el antagonista opioide en el polímero. Monómeros de enlace cruzado conocidos para los polímeros de poliacrilato incluyen, más no se limitan a ésteres polimetacrílicos de polioles, tales como diacrilato de butilen y dimetacrilato, trimetacrilato de trimetilol propano y similares. Otros monómeros que proveen sitios de enlace cruzado incluyen alil acrilato, alil metacrilato, dialil maleato y similares. Se prefiere seleccionar una matriz de polímero que no permita ninguna o ninguna cantidad detectable del antagonista opioide que se difunda fuera, particularmente en los casos en que el antagonista opioide pueda penetrar en la piel de un paciente.

Materiales indicados de la matriz adhesiva sensible a presión son bien conocidos por las personas versadas en la técnica, e incluyen más no se limitan a poliisobutilenos, polisiloxanos y co-polímeros de poliacrilato (ésteres poliacrílicos), adhesivos de caucho natural/goma karaya, hidrogeles, polímeros hidrofílicos y poliuretanos tales como los que se describen en H. Tan y W. Pfister, *Pressure Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery Systems*, PSTT, Vol. 2. Feb. 1999, cuya descripción se incorpora en este contexto por referencia. El adhesivo puede además incluir monómeros, pegantes, plastificantes, rellenadotes, ceras, aceites y otros aditivos para impartir las propiedades adhesivas deseadas. *Id.* Se prefiere seleccionar una matriz adhesiva sensible a presión que no permita ninguna o ninguna cantidad detectable del antagonista opioide que se difunda fuera, en particular en casos en que el antagonista opioide pueda penetrar en la piel de un paciente.

Preferiblemente, el tamaño del dispositivo puede variar entre aproximadamente 1 cm² a más de 200 cm² y típicamente es entre aproximadamente 5-50 cm². Las personas versadas en la técnica conocen los métodos para fabricar los TDD.

Ejemplos de dispositivos útiles en los dispositivos de entrega transdermal incluyen, más no se limitan a los descritos en las Patentes U.S. Nos. 4,806,341; 5,069,909; 5,236,714; 5,240,711; 5,718,914; 5,902,603; 5,968,547; 6,162,456 y 6,344,212 cuyas divulgaciones se adjunta a este contexto por referencia.

El TDD puede incluir opcionalmente uno o más reforzadores de penetración, que aumentan la tasa a la cual penetra el opioide a través de la piel del paciente. Preferiblemente, el reforzador de penetración no refuerza la penetración del antagonista opioide a través de la piel. El reforzador de penetración debe penetrar la membrana controladora de tasa o difundirse fuera de la matriz de polímero o matriz adhesiva de modo que pueda entrar en contacto con la piel del paciente y mejorar la penetración del opioide a través de la piel del paciente. Reforzadores adecuados de penetración para uso en los TDD y métodos de la invención incluyen, más no se limitan a alcoholes C₂-C₄ tales como etanol e isopropanol, monolaurato de polietilen glicol, polietilen glicol-3-lauramida, dimetil lauramida, trioleato de sorbitan, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos que tengan de 10 a 20 átomos de carbono, monoglicéridos o mezclas de monoglicéridos de ácidos grasos que tengan un contenido total de monoésteres de al menos 51%, donde los monoésteres son aquellos entre 10 y 20 átomos, y mezclas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos. Ácidos grasos adecuados incluyen, más no se limitan a ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido oléico, ácido linoléico y ácido palmítico. Reforzadores de permeación de monoglicéridos incluyen monooleato de glicerol, monolaurato de glicerol y monolinoleato de glicerol, por ejemplo. Ejemplos de reforzadores de penetración útiles en los métodos de la invención incluyen, más no se limitan a los descritos en las Patentes U.S. Nos. 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; 4,560,5533; 4,863,952; 4,863,970; 4,879,275; 4,940,586; 4,960,771; 4,973,968; 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; 6,004,578; e Idson, *Percutaneous Absorption, j. Pharm. Sci.* Vol. 64 No. b6, junio de 1975, páginas 901-924, cuyo contenido se incorpora en este contexto por referencia.

El TDD puede comprender además otros aditivos utilizados convencionalmente en productos terapéuticos. Por ejemplo, el TDD también puede incluir uno o más preservativos o agentes bacteriostáticos, por ej: metil hidroxibenzoato, propil hidroxibenzoato, clorocresol, cloruros de benzalconio y similares; u otros ingredientes activos tales como agentes antimicrobianos, en particular, antibióticos; anestésicos, otros analgésicos y agentes antipruríticos.

En el TDD se puede contener cualquier opioide o no- μ -opioide, una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, una forma de base de lo mismo o mezcla de cualquier combinación de dichos opioides y/o sus derivados, conocidos en la técnica. Los opioides que se cree tengan al menos alguna actividad agonista del receptor μ -opioide (y opcionalmente al menos alguna actividad agonista también en uno o más del receptor k -opioide, el receptor δ -opioide y el receptor ORL-1) incluyen, pero no se limitan a alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dihidromorfona, dihidroisomorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, dihidroetorfina, fentanil, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidromorfodona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfan, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, patapon, papavereto, paregórico, pentazocina, fenadoxona, fendimetrazina, fendimetrazona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, profilhexedrina, sufentanil, tilidina, tramadol y mezclas de lo mismo. No- μ -opioides incluyen, más no se limitan a agonistas opioides específicos de ORL-1, tales como nociceptin, deltrofin y similares y mezclas de lo mismo. En una realización preferida, el opioide incluye buprenorfina, sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, formas de base de lo mismo, fentanil, sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, formas de base de lo mismo, oxicodona, sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, formas de base de lo mismo y cualquier combinación de dichos opioides y/o de sus derivados.

En algunas realizaciones preferidas, el agonista opioide incluye hidrocodona, morfina, hidromorfona, oxicodona, codeína, levorfanol, meperidina, metadona, oximorfona, buprenorfina, fentanil, dipipanona, heroína, tramadol, etorfina, dihidroetorfina, butorfanol, levorfanol, sales farmacéuticamente

aceptables de lo mismo, formas base de lo mismo y cualquier mezcla de lo mismo. Más preferiblemente, agonista opioide incluye oxicodona, hidrocodona, fentanil, buprenorfina, sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, formas base de lo mismo y cualquier mezcla de lo mismo. Más preferiblemente, el agonista opioide incluye buprenorfina, sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, formas base de lo mismo, fentanil, sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, formas base de lo mismo y cualquier combinación de dichos opioides y/o de sus derivados.

Preferiblemente, especialmente para parches pasivos, el opioide es un opioide libre, es decir, no es una forma farmacéuticamente aceptable del opioide. Sin embargo, para parches que usan iontoforesis para facilitar la penetración de la piel por el opioide, se prefiere una forma de sal farmacéuticamente aceptable del opioide.

Alternativamente, en lugar de, o además de un agonista opioide, el TDD puede contener un agente farmacológicamente activo capaz de inducir un efecto biológico o farmacológico, el cual puede incluir, más no se limita a: (1) afectar procesos vivos; (2) tener un efecto profiláctico en el paciente y prevenir un efecto deseado, tal como una infección; (3) aliviar una condición causada por, o que sea un síntoma de una enfermedad, por ej: aliviar dolor o inflamación; y/o (4) bien sea aliviar, reducir o eliminar completamente la enfermedad, condición o síntoma del paciente. El efecto del agente activo puede ser local, tal como para proveer un efecto anestésico, o puede ser sistémico o una combinación de lo mismo. En una realización, categorías generales de agentes activos pueden incluir, pero no limitarse a: inhibidores ACE; hormonas adenohipofiseales; agentes de bloqueo de neuronas adrenérgicas; esteroides adrenocorticales; inhibidores de la biosíntesis de esteroides adrenocorticales; agonistas alfa-adrenérgicos; antagonistas alfa-adrenérgicos; agonistas selectivos alfa-dos-adrenérgicos; andrógenos; agentes anti-adicción; antiandrógenos; anti-infectivos, tales como antibióticos, antimicrobianos, y agentes antivirales; analgésicos y combinaciones analgésicas; anoréxicos; antihelmínticos; antidiarreicos; agentes antiasmáticos; anticonvulsivos; antidepresivos; agentes antidiabéticos; antidiarreicos, antieméticos y agentes procinéticos; agentes antiepilépticos; antiestrógenos; agentes antifungales; antihistaminas; agentes anti-inflamatorios; preparaciones anti-migraña; agentes antimuscarínicos; agentes anti-náuseas; antineoplásticos; agentes anti-parasíticos; medicamentos anti-parkinson; agentes anti-placa; antiprogestinas; antipruríticos; antimicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; anticolinérgicos; agentes antitiroide; antitusígenos; azaspirodecanodinas;

sinpatomiméticos; derivados de xantina; preparaciones cardiovasculares, incluidos bloqueadores de canal de potasio y calcio, bloqueadores alfa, bloqueadores beta, y antiarrítmicos; antihipertensivos; diuréticos y antidiuréticos; vasodilatadores, incluidos estimulantes generales del sistema coronario, periférico y cerebral; estimulantes del sistema nervioso central; vasoconstrictores, preparaciones contra la tos y la gripe, incluidos descongestionantes; hormonas, tales como estradiol y otros esteroides, incluidos corticosteroides; hipnóticos; inmunosupresivos; relajantes musculares; parasimpáticos; sicoestimulantes; sedantes; tranquilizantes; nicotina y sales de adición de ácido de lo mismo, benzodiazepinas; barbitúricos; benzotiadiazidas; agonistas adrenérgicos beta; antagonistas adrenérgicos beta; antagonistas adrenérgicos beta uno selectivos; antagonistas adrenérgicos beta dos selectivos; sales biliares; agentes que afectan volumen y composición de fluidos corporales; butifofenonas; agentes que afectan calcificación; catecolaminas; agonistas colinérgicos; reactivadores de colinesterasa; agentes dermatológicos; difenilbutilpiperidinas; alcaloides ergot; agentes de bloqueo gangliónicos; hidantoinas; agentes para el control de acidez gástrica y tratamiento de úlceras pépticas; agentes hepatopoyéticos; histaminas; antagonistas 5-hidroxitriptamina; medicamentos para el tratamiento de hiperlipoproteinemia; laxantes; metilxantinas; inhibidores de monooxigenasa; agentes bloqueadores neuromusculares; nitratos orgánicos; enzimas pancreáticas; fenotiazinas; prostaglandinas; retinoides; agentes de espasmo y espasmos musculares agudos; succinimidas; tioxantinas; agentes trombolíticos; agentes de tiroide; inhibidores de transporte tubular de compuestos orgánicos; medicamentos que afectan la motilidad uterina; vitaminas y similares; o una combinación de lo mismo.

Alternativamente, en lugar de, o además de un agonista opiáceo, el TDD puede contener un componente activo que puede incluir, pero no limitarse a acetato de flurogestona, hidroxiprogesterona, acetato de hidroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxi-progesterona, noretidrona, acetato de noretindrona, noretisterona, noretinodrel, desogestrel, 3-ceto desogestrel, gestadeno, levonorgestrel, estradiol, benzoato de estradiol, valerato de estradiol, cipionato de estradiol, decanoato de estradiol, acetato de estradiol, etinil estradiol, estriol, estrona, mestranol, betametasona, acetato de betametasona, cortisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, corticosterona, acetato de flucinolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona, adosterona, androsterona, testosterona, metil testosterona o una combinación de lo mismo.

Alternativamente, en lugar de, o además de un agonista opioide, el TDD puede contener un componente activo que puede incluir, pero no se limita a: a) corticosteroides, por ej: cortisona, hidrocortisona, prednisolona, propionato de beclometasona, dexametasona, betametasona, flumetasona, triamcinolona, acetonuro de triamcinolona, fluocinolona, acetonuro de fluocinolona, acetato de fluocinolona, propionato de clobetasol, o similares, o una combinación de lo mismo; (b) agentes analgésicos anti-inflamatorios, por ej. acetaminofen, ácido mefenámico, ácido flufenámico, indometacin, diclofenaco, sodio de diclofenaco, alclofenaco, ibufenaco, oxifentabutazona, fenilbutazona, ibuprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, ácido salicílico, metilsalicilato, ácido acetil salicílico, 1-mentol, alcanfor, eslindac, sodio de tometin, naproxeno, fenbufeno o similares, o una combinación de lo mismo; (c) sedantes hipnóticos, como fenobarbital, amorbarbital, ciclobarbital, lorazepam, haloperidol, o similares, o una combinación de lo mismo; (d) tranquilizantes, como fulfenazina, tioridazina, diazepam, flurazepam, clorpromazina o similares, o una combinación de lo mismo; (e) anti-hipertensivos, como clonidina, clorhidrato de clonidina, bopinidol, timolol, pindolol, propanolol, clorhidrato de propanolol, indenolol, bucumolol, nifedipina bunitrolol, o similares, o una combinación de lo mismo; (f) diuréticos hipertensivos, como bendroflumetiazida, politiazida, metilclortiazida, triclormetiazida, ciclopentiazida, bencil hidroclorotiazida, hidroclorotiazida, bumetanuro o similares, o una combinación de lo mismo; (g) antibióticos, como penicilina, tetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, minociclina, sulfato de fradiomicina, eritromicina, coranfenicol, o similares, o una combinación de lo mismo; (h) anestésicos, como lidocaina, benzocaina, etilaminobenzoato, o similares, o una combinación de lo mismo; (i) agentes antimicrobianos, como cloruro de benzalconio, nitrofurazona, nistatin, sulfacetamida, clotriamazol, o similares, o una combinación de lo mismo; (j) antes antifungales, como pentamicina, anfotericina B, pirrol nitrina, clotrimazol, o similares o una combinación de lo mismo; (k) vitaminas, como vitamina A, ergocalciferol, colecalciferol, octotriamina, riboflavina, éster de ácido butírico, o similares, o una combinación de lo mismo; (l) antiepilépticos, como nitrazepam, meprobamato, clonazepam o similares, o una combinación de lo mismo; (m) antihistamínicos, como clorhidrato de difenhidramina, clorfeniramina, difenilimidazol, o similares, o una combinación de lo mismo; (n) antitusígenos, como dextrometorfan, terbutalina, efedrina, clorhidrato de efedrina, o similares o una combinación de lo mismo; (o) hormonas sexuales, como progesterona, estradiol, estriol, estrona o similares, o una combinación de lo mismo; (p) antidepresivos, como doxepina; (q) vasodilatadores, como nitroglicerina, nitrato de isosorburo, nitroglicol, tetranitrato de pentaeritritol, dipiradamol, o similares, o una

combinación de lo mismo; (r) otros medicamentos como 5-fluorouracil, dihidroergotamina, desmopresina, digoxina, metoclopramida, domperidona, escopolamina, clorhidrato de escopolamina, o similares, o una combinación de lo mismo; o una combinación de lo anterior.

La cantidad efectiva de un agente activo presente en el TDD dependerá del agente activo específico, el tipo de dispositivo, los materiales utilizados para fabricar el dispositivo y la duración para la que el agente activo será entregado al paciente. Sin embargo, cuando el agente activo es un opioide, la cantidad analgésicamente efectiva del opioide presente en el TDD, es típicamente entre 0,1 y 500 mg, preferiblemente entre 1 y 100 mg, y más preferiblemente entre 1 y 500 mg. Una persona versada en la técnica podrá determinar fácilmente la cantidad analgésicamente efectiva del opioide o del no- μ -opioide requerido para una indicación en particular.

2. Sistemas de disposición TDD

Preferiblemente, los sistemas de disposición TDD según la invención contienen al menos un sustrato sobre el cual se reviste un adhesivo. Puede haber al menos un sustrato el cual puede ser flexible (es decir, puede doblarse fácilmente sin perder sustancialmente su integridad mecánica) o rígido (es decir, puede ser resistente mecánica o físicamente a doblarse o a no doblarse sin perder sustancialmente su integridad mecánica, bien sea manual o mecánicamente). Sustratos flexibles pueden representarse, por ejemplo, tal como se muestra en la Figura 1B (para sistemas de disposición TDD sencillos) y 1D (para sistemas de disposición TDD múltiples). Los sustratos rígidos pueden representarse, por ejemplo, tal como se muestra en la Figura 1A (para sistemas de disposición TDD sencillos) y 1C (para sistemas de disposición TDD múltiples). La flexibilidad o rigidez de al menos un sustrato según la invención puede influenciarse no solo por la naturaleza química del material del sustrato, sino también, entre otras cosas, por las dimensiones (espesor, longitud y/o ancho) del material del sustrato.

Tal como se muestra en la Figura 1 A, el sistema de disposición TDD según la invención incluye una capa externa (1) y una capa interna (4), unidas por un adhesivo (3) que cubre una primera porción de la capa interior. La combinación de las capas interna y externa forma una inmovilización cerrada y/o región sellada (2) entre la capa externa con cara opuesta a la capa interna y la capa interna con cara opuesta a la capa externa. Tal como se muestra además en la Figura 1B, las capas interna y externa están unidas preferiblemente de modo que formen una

abertura sellable entre las dos capas. Tal como se muestra en la Figura 1B, la abertura es sellada preferiblemente por una pestaña (6) que contiene el adhesivo (3) que cubre al menos una porción de la pestaña utilizada para sellar la abertura. Las Figuras 1C y 1D muestran análogos de folleto multi-substrato de los sistemas de disposición TDD de un solo substrato que muestran las Figuras 1A y 1B, respectivamente.

Si solo hay un substrato sobre el cual se recubra el adhesivo, el substrato puede ser preferiblemente flexible, de modo que se pueda doblar con el fin de inmovilizar y aislar un TDD que esté colocado allí. Alternativamente, si solo hay un substrato sobre el que se recubra un adhesivo, un segundo substrato complementario puede estar presente, y preferiblemente, este segundo substrato puede adherirse irreversiblemente al menos a un substrato recubierto con el adhesivo. En esta realización alternativa, el substrato recubierto con adhesivo y el segundo substrato complementario puede ser flexible o rígido, según se desee.

En ciertas realizaciones, el substrato o substratos pueden ser suficientemente rígidos o hacer que el substrato no se pueda doblar sin dañar o agrietar el substrato. De acuerdo con estas realizaciones, el sistema de disposición puede comprender uno o más substratos rígidos, los cuales pueden ser planares o no planares. Tal como se ilustra en las Figuras 14A y 14B, los substratos no planares pueden configurarse y dimensionarse preferiblemente para proveer un receso (50) en una cara para aceptar el TDD. Dependiendo del espesor del substrato y la profundidad del receso, la cara del substrato que quede opuesta al receso puede ser planar o no planar. Tal como se muestra en la realización en la Figura 14A, el substrato puede tener un receso en una cara y una superficie correspondiente levantada en la cara opuesta. Preferiblemente, el recubrimiento adhesivo y cualquier componente opcional se colocan al menos en o sobre el substrato dentro del receso, así como sobre otra porción de la cara del substrato. Adicionalmente, se pueden proveer dos substratos que tenga cada uno un receso. En uso, el TDD puede colocarse sustancialmente dentro del receso de un primer substrato y un segundo substrato puede alinearse y colocarse en contacto con el primer substrato de modo que el receso del segundo substrato quede sustancialmente alineado sobre el TDD y el TDD, el primer substrato y el segundo substrato quedan irreversiblemente adheridos. El receso (50) puede tener una profundidad que sea menos, igual o mayor que el espesor del TDD. Si hay dos substratos, se puede proveer recesos a uno o ambos. En este tipo de realizaciones, la profundidad total del receso o recesos puede ser menor, igual o

mayor que el espesor del TDD, preferiblemente aproximadamente igual al espesor del TDD.

En ciertas realizaciones, los substratos pueden comprender adicionalmente uno o más elementos que sobresalgan, que sean suficientemente rígidos y/o puntiagudos como para que penetren un TDD colocado allí. Este tipo de realizaciones es especialmente ventajoso para pinchar el reservorio del TDD tipo reservorio con el fin de permitir que el agente activo se escape del reservorio más fácilmente e interactúe con el substrato, los adhesivos y con cualquier otro componente opcional que esté presente.

La Figura 3 ilustra otra realización de la presente invención. El artículo es un sistema de disposición TDD que tiene uno o más iniciadores (y opcionalmente, co-iniciadores), monómeros (y opcionalmente co-monómeros), agentes de enlace cruzado y agentes desactivadores (para el/los componente(s) activo(s) colocados dentro de la región de inmovilización y/o de sellamiento del sistema de disposición TDD. Específicamente, el sistema de disposición TDD según la invención incluye una capa adhesiva (opcionalmente que contenga uno o más de los componentes adicionales) (41) que tiene un lado de transferencia y un lado opuesto. El artículo incluye además una capa externa (43) que tiene una cara opuesta a la capa adhesiva y un lado opuesto, en donde la capa adhesiva está unida a la capa externa para formar una región de inmovilización y/o sellamiento (44) entre el lado opuesto de la capa adhesiva y el lado de cara a la capa adhesiva. Preferiblemente, cada una de las capas del sistema de disposición TDD de la invención son resistentes a desgarre.

La Figura 4 ilustra una realización adicional del sistema de disposición TDD de la invención, que tiene un lado de transferencia y un lado opuesto, y opcionalmente un adhesivo (61) colocado en el perímetro del lado de transferencia. El lado de transferencia comprende una primera (62) y una segunda (63) regiones, las cuales pueden ser opcionalmente separadas entre sí por una membrana o barrera impermeable (64). Bien sea la primera región o la segunda región, o ambas, tiene al menos uno de los componentes antes mencionados. Preferiblemente, si ambas regiones, primera y segunda, contienen al menos uno de los componentes antes mencionados, entonces el/los componente(s) presente(s) no es/son exactamente los mismos en cada región. Opcionalmente, el sistema de disposición TDD también incluye una capa de soporte para retiro que cubre el adhesivo, y opcionalmente, la capa de soporte para retiro se puede pelar.

26/133
155

El/los substrato(s) que se incluye(n) en el sistema de disposición TDD según la invención pueden incluir preferiblemente, pero no se limita(n) a: (co)polímeros y/o compuestos de (co)polímero fuertes, resistentes a desgarre. Los (co)polímeros del substrato pueden ser amorfos o ventajosamente, pueden estar orientados de manera que incluyan, pero que no se limiten a uniaxialmente, biaxialmente, multiaxialmente, planares, cristalinos de cadena doblada, cristalinos de cadena extendida, no cristalinos de cadena extendida, cristalino líquidos, fibrilares, lamelares esferulíticos, o similares, o cualquier combinación de lo mismo. Ejemplos de substratos para uso en el sistema de disposición TDD según la invención pueden incluir, pero no se limitan a: poliésteres, como poli(etilen tereftalato), poli(butilen tereftalato), co-polímeros de poli(éster-éter), co-polímeros de poli(éster-amida), o similares; policarbonatos; poliuretanos, como co-polímeros de poli(éster uretanos), poli(éter-uretanos), poli(éter-uretano-úreas), poli(éster-uretano-úreas), poli(éter-úreas), poli(éster-úreas), poli(siloxano-uretanos), poli(carbonato-uretanos), o similares; poli(met)acrilatos, como poli(metil metacrilato), etilen-(met)acrilato, ácidos poli(met)acrílicos neutralizados parcialmente con sal metálica, ácidos acrílicos saponificados parcialmente con hidrocarburo alifático; o similares; ácidos poli(met)acrílicos; poli(vinil)acetatos, tal como co-polímeros de acetato de etilenvinil; poliamidas, como nylones, fibras arámidas, tales como Kevlar®, co-polímeros de poli(éster-amida), co-polímeros de poli(éter-amida), o similares; poliéteres, como co-polímeros de poli(éter-éter-cetonas), poli(éter-cetona-cetonas), poli(éter-éster), poli(éter-amida), o similares; poliamidas; compuestos de fibra de carbono; compuestos de cerámica de polímero; compuestos de metal de polímero (aleación); los polímeros descritos en las Patentes U.S. Nos. 4,588,580; 5,573,778 o 5,750,134, cuyas descripciones se incorporan en este contexto por referencia, o similares; o co-polímeros de lo mismo; o una combinación de lo anterior.

Particularmente, con respecto a las realizaciones que comprenden uno o más substratos rígidos, el substrato puede incluir cualquier polímero o compuesto de polímero que tenga el suficiente espesor y rigidez para prevenir que el substrato se doble sin dañar o agrietar el substrato. Además de los anteriores polímeros y compuestos de polímero, dichos substratos rígidos pueden incluir cualquier compuesto de fibra de vidrio, metales y/o cerámica y/o compuestos que comprendan uno o más de dichos componentes con cualquier polímero. Por ejemplo, dichos substratos rígidos pueden incluir metales tales como aluminio, titanio, acero, acero inoxidable, así como compuestos metálicos/cerámicos que comprendan dichos metales.

Si bien el espesor del/los substrato(s) no se limita en particular, se prefieren substratos flexibles, preferiblemente más delgados que rígidos. Además, el espesor deseado del/los substrato(s) depende, entre otras cosas de sus propiedades de barrera relativa para prevenir, inhibir o disminuir el mal uso o abuso de por ejemplo, agonista opiode (es decir, entre mejor sea la barrera que presenta el material del substrato, por ej: a solventes de extracción potenciales, menor se requiere que sea su espesor). Por ejemplo, los substratos flexibles pueden tener ventajosamente un espesor entre 0,0005 pulgadas (13 μm) s 0,01 pulgadas (250 μm), preferiblemente entre 0,001 pulgadas (25 μm) y 0,005 pulgadas (130 μm), mientras que los substratos rígidos son preferiblemente más espesos que 0,005 pulgadas (130 μm), preferiblemente tienen un espesor de aproximadamente 0,01 pulgadas (150 μm) a aproximadamente 1 pulgada (25 mm).

Si bien el largo y el ancho del/los substrato(s) no se limitan en particular, los substratos (y en particular la porción de los substratos recubiertos con un adhesivo, si menos de todo el substrato está recubierto) tienen una cara con un área que se aproxima a la del TDD que vaya a ser evacuado, son preferiblemente sistemas de disposición TDD tipo folleto de substratos múltiples según la invención, mientras que solo es necesario que los substratos (y en particular la porción del/los substrato(s) recubierto(s) con un adhesivo, si menos de todo el substrato está recubierto) tengan un área seccional cruzada suficiente para cubrir o contener el TDD o el/los componente(s) activo(s) de mal uso o abuso. Es decir, la longitud y el ancho deseados del/los substrato(s) (y en particular la porción del/los substrato(s) recubierto(s) con un adhesivo, si menos de todo el substrato está recubierto), podrán depender entre otras cosas, de la relativa irreversibilidad de la adhesión al TDD y/o a la capacidad de aislar o sellar el TDD, o el/los componente(s) que se encuentre(n) allí, para prevenir, inhibir o disminuir el mal uso o abuso de por ejemplo, el agonista opiode (es decir, entre mejor sea la adherencia del substrato recubierto con el adhesivo al TDD y/o entre mejor combinación ofrezca la barrera del substrato adherido al TDD, por ejemplo, extracción por solventes, menor será el largo y/o ancho del/los substrato(s), o en particular, la porción del/los substrato(s) recubierto(s) con un adhesivo, si menos de todo el substrato requiere que esté recubierto). En una realización, el área seccional cruzada de la cara del substrato (y en particular, la porción del substrato recubierta con un adhesivo, si menos de todo el substrato está recubierto) es más del 10% más grande que el TDD al que se va a adherir, alternativamente no más

de aproximadamente 5% más grande que el TDD, por ejemplo, aproximadamente lo mismo que el TDD.

El sustrato puede proveerse con una etiqueta adecuada con las instrucciones del uso correcto. También, el sustrato puede ser de un color, tal como rojo, que contraste con el color de un TDD típico.

El recubrimiento adhesivo del/los sustrato(s) en el sistema de disposición TDD según la invención, pueden ser ventajosamente similares o idénticos a los enumerados para uso en sistemas TDD, como ya se describió. Adicionalmente o alternativamente, el recubrimiento adhesivo en el/los sustrato(s) puede incluir, pero no se limita(n) a epoxis, poliimidas, poliamidas, siliconas, acrílicos, polímeros que incluyen unidades de repetición que tienen medios fenólicos sustituidos o insustituidos, o similares, o un copolímero o combinación de lo mismo. Adhesivos particularmente preferidos que se pueden usar para el recubrimiento del/los sustrato(s) incluyen, pero no se limitan a adhesivos basados en epoxi, tales como los de Durapower, y adhesivos sensibles a presión, tales como adhesivos basados en acrílico 387-2051 y 387-3054 de National Starch y los adhesivos basados en silicona 7-4102, 7-4202, 7-4302, 7-4402, 7-4502 y 7-4602 de Dow Silicones. Sin sujetarnos por la teoría, se cree que al menos en sustratos no rígidos, los adhesivos basados en silicona tienen ventajas en términos de aislar el/los componente(s) activo(s) del TDD que se vaya adherir y con ello, prevenir, inhibir o disminuir su mal uso o abuso, al menos en comparación con otros adhesivos basados en caucho, por ejemplo, los que enumera la Patente U.S. No. 5,804,215. Adicionalmente, se cree que los adhesivos basados en acrílico también pueden ser ventajosos.

Aunque el espesor del/los recubrimiento(s) adhesivo(s) no se limita(n) en particular, preferiblemente el espesor es suficiente para adherirse sustancialmente al sustrato sobre el cual el recubrimiento adhesivo se coloque al TDD, y bien sea sí mismo, a la porción recubierta sin el adhesivo de al menos un sustrato, o al segundo sustrato, cuando esté presente. Por ejemplo, ventajosamente, el recubrimiento adhesivo puede tener un espesor de aproximadamente 0,0005 pulgadas (13 μm) a aproximadamente 0,1 pulgadas (2,5 mm), preferiblemente entre 0,001 pulgadas (25 μm) a 0,01 pulgadas (250 μm), más preferiblemente entre 0,002 pulgadas (50 μm) y 0,004 pulgadas (100 μm). En una realización preferida, el espesor del recubrimiento adhesivo es suficiente para sellar sustancialmente el/los TDD dentro de su(s) área(s) de inmovilización y aislamiento y para adherir irreversiblemente sustancialmente el sustrato recubierto con el

adhesivo, a la porción recubierta sin el adhesivo de al menos un sustrato, o al segundo sustrato, cuando esté presente.

Opcionalmente, pero preferiblemente, el sistema de disposición TDD según la invención puede contener ventajosamente un material de soporte adhesivo, tal como una capa de retiro o una capa que haya sido hecha en una capa de soporte para retiro, que lleva un recubrimiento de retiro dispuesto para ser retirado, en el recubrimiento adhesivo en el sustrato, de modo que el soporte pueda retirarse fácilmente del recubrimiento adhesivo, por ejemplo, pelarse, cuando se desee que la capa adhesiva se adhiera sustancialmente al TDD, a sí misma, a una porción recubierta sin el adhesivo de al menos un sustrato y/o a un segundo sustrato, cuando esté presente.

En una realización preferida, ventajosamente, el sistema de disposición TDD según la invención puede contener múltiples sustratos, cada uno con una capa de recubrimiento adhesivo, sobre la cual, preferiblemente se coloca para liberación un material con adhesivo en soporte, o un recubrimiento de liberación, de modo que pueda removerse fácilmente del recubrimiento adhesivo, por ejemplo, pelado, cuando se desee que la capa adhesiva se adhiera sustancialmente al TDD, a sí misma, a una porción recubierta sin adhesivo de al menos un sustrato y/o a un segundo sustrato, cuando esté presente. Ventajosamente, estos sustratos múltiples pueden adherirse, inmovilizarse, aislarse y/o prevenir, inhibir o disminuir el mal uso o el abuso de uno o más TDD.

En otra realización preferida, el sistema de disposición TDD según la invención, comprende múltiples sustratos sobre cada uno de los cuales hay un adhesivo recubierto, y que opcionalmente también comprende múltiples materiales adhesivos de soporte, cada uno dispuesto sobre uno de los recubrimientos adhesivos sobre los sustratos múltiples, y en donde los sustratos múltiples se unen en forma tipo folleto. Esta realización se ilustra en la Figura 11. Hojas individuales, por ej: (72) y (74) cada una con un sistema de disposición TDD, se unen en forma de folleto (70). Tal como se describió antes, cada hoja individual está hecha de al menos un sustrato recubierto con adhesivo, por ej. (76); la hoja comprende opcionalmente el/los siguiente(s) componente(s): un monómero, y opcionalmente al menos un co-monómero; un iniciador, y opcionalmente al menos un co-iniciador; al menos un agente de enlace cruzado, al menos un agente desactivador de agonista opiode, por ej: un antagonista opiode; y mezclas de lo mismo. En la realización ilustrada en la Figura 11, un material protector adhesivo en el soporte, tal como una capa de soporte para retiro (78) que se ilustra en la

figura, se retira de la hoja y se dispone antes de usar dicha hoja para disponer al menos un TDD. El folleto que tiene cubiertas (80) y (82), es dispuesto de manera adecuada cuando se gasta, por ej: cada hoja ha sido utilizada para la disposición de los TDD. Si se desea, en el sistema de disposición se puede proveer un texto adecuado con las instrucciones de disposición del TDD, tal como una capa de liberación del sustrato.

En otra realización preferida, el sistema de disposición TDD según la invención comprende múltiples sustratos bi-doblados sobre cada uno de los cuales se recubre un adhesivo, y que opcionalmente también comprende múltiples materiales adhesivos de soporte, cada uno dispuesto para poder ser retirado en uno de los recubrimientos adhesivos en los sustratos múltiples, y en donde los sustratos múltiples están unidos en forma tipo folleto. Esta ilustración se ilustra en la Figura 12A. Hojas individuales bi-dobladas, solo una de las cuales (92) se muestra para propósitos de simplicidad, cada una con un sistema de disposición TDD, están unidas en forma de folleto (90). Tal como se describió arriba, cada hoja individual bi-doblada está hecha al menos de un sustrato recubierto con adhesivo; la hoja comprende opcionalmente el/los siguiente(s) componente(s): un monómero, y opcionalmente al menos un co-monómero; un iniciador, y opcionalmente al menos un co-iniciador; al menos un agente de enlace cruzado, al menos un agente desactivador de agonista opiode, y mezclas de lo anterior.

El folleto del sistema de disposición TDD de hoja bi-doblada múltiple se utiliza para disponer los TDD así. La Figura 12B ilustra el retiro de una porción de un material protector adhesivo de soporte, tal como la capa de soporte para retiro (94) ilustrada en la figura, de una hoja, de modo que al menos un TDD, por ej: un TDD usado retirado de un paciente, pueda adherirse al recubrimiento adhesivo expuesto (96) de la hoja. Preferiblemente, la superficie recubierta adhesiva del TDD entra en contacto con el recubrimiento adhesivo de la hoja. La capa de soporte para retiro se dispone de manera adecuada una vez se retire. La Figura 12C ilustra el TDD (98) en su lugar sobre el adhesivo de la hoja y el retiro de otra porción del material de soporte protector adhesivo, tal como la capa de soporte de retiro (100) ilustrada en la figura, de la hoja. La capa de soporte de retiro se dispone de manera adecuada una vez se retire. La Figura 12D ilustra la porción de la hoja bi-doblada con adhesivo (102) doblado sobre el TDD, de modo que aisle sustancialmente el TDD. El folleto se dispone de manera adecuada cuando se gasta, por ej: cada hoja haya sido utilizada para la disposición de los TDD. Este estilo de sistema de disposición se adapta fácilmente para integrarse en una presentación de empaque preferida y al mismo tiempo atendiendo la necesidad

para reducir un posible abuso. Si se desea, en el sistema de disposición se puede proveer un texto adecuado con instrucciones para la disposición del TDD, tal como sobre un substrato o capa de soporte para retiro.

Tal como se ilustra en la Figura 13, en ciertas realizaciones, la presente invención comprende un kit que incluye una caja (52) para guardar uno o más parches y un sistema de disposición TDD en forma de folleto (54) que comprende múltiples substratos (56).

En una realización preferida, el sistema de disposición TDD según la invención, es uno o más de lo siguiente: impermeable sustancialmente solvente; expandible sustancialmente no solvente; sustancialmente resistente a desgarre; sustancialmente resistente a corte; sellado sustancialmente con respecto al/la(s) área(s) de inmovilización y aislamiento de los TDD contenidos allí, una vez el/los TDD estén contenidos allí; adheridos irreversiblemente sustancialmente, una vez el substrato recubierto con adhesivo se adhiera sustancialmente a sí, a una porción recubierta sin adhesivo de al menos un substrato, por ejemplo, mediante doblado, o al segundo substrato cuando esté presente; sustancialmente una barrera para la extracción de un agente activo, como por ej: el agonista opioide, contenido en el TDD; o similar, o cualquier combinación de lo anterior.

Opcionalmente, pero preferiblemente, el sistema de disposición TDD según la invención incluye uno o más (alternativamente, dos o más) de los siguientes componentes: monómero (y opcionalmente co-monómeros) para ser polimerizados; un iniciador (y opcionalmente co-iniciadores) para iniciar la polimerización, preferiblemente mediante activación por energía, por ej: tal como energía ultravioleta, UV-VIS o luz visible y/o térmica (o radiación infrarroja); al menos un agente de enlace cruzado para enlazar el (co)polímero, al menos un agente desactivador de agonista opioide, tal como un antagonista opioide, para que contrarreste, inhiba, disminuya o detenga los efectos eufóricos del/los agonista(s) opioide(s) contenidos en el TDD, en caso de que se intente hacer mal uso o abusar del/los agonista(s) opioide(s) contenido(s) en el TDD o para hacer que el agonista opioide no esté disponible mediante desactivación, bioindisponibilidad, indisponibilidad física, pérdida de propiedad del agente activo al abusador; o similares, o una combinación de lo anterior; al menos un agente desactivador de agonista de opioide para alterar químicamente, degradar y/o desactivar el/los agonista(s) opioide(s) contenido(s) en el TDD, de modo que en caso de mal uso o abuso, los efectos eufóricos del/los agonista(s) opioide(s) contenidos en el TDD están al menos temporalmente (y preferiblemente

199 22
(6)

permanentemente, en su forma alterada, degradada y/o desactivada) inhibidos, disminuidos o detenidos *in vivo*: o similares, o una combinación de lo anterior. En una realización, el sistema de disposición TDD según la invención, puede incluir un agente desactivador de no- μ -opioide.

Si están presentes, estos componentes opcionales pueden incluirse ventajosamente en y/o sobre cualquier porción del sistema de disposición TDD según la invención, de modo que estos componentes opcionales puedan entrar en contacto con el TDD, una vez el TDD esté contenido dentro del sistema de disposición TDD según la invención. En una realización preferida, estos componentes opcionales son disueltos o dispersos dentro del recubrimiento adhesivo en al menos un sustrato. Adicionalmente o alternativamente, estos componentes opcionales pueden estar presentes en y/o sobre el segundo sustrato, cuando está presente.

En una realización, al menos uno de los componentes opcionales está presente en una primera región del recubrimiento adhesivo, sobre al menos un sustrato y/o sobre el segundo sustrato, cuando está presente, mientras al menos uno otro de los componentes opcionales está presente en una segunda región del recubrimiento adhesivo, sobre al menos un sustrato y/o sobre el segundo sustrato, cuando está presente. En otra realización, todos los componentes opcionales que están presentes están situados en la misma región del recubrimiento adhesivo, en al menos un sustrato y/o en el segundo sustrato, cuando está presente.

El monómero y/o co-monómero(s), si están presentes, que pueden incluirse en el sistema de disposición TDD según la invención, pueden incluir ventajosamente cualquier monómero y/o co-monómero(s) que puedan usarse para hacer, por ej: la capa adhesiva (recubrimiento) del sistema de disposición TDD y/o del TDD, el material de membrana controladora de tasa del TDD, el material de al menos uno de los sustratos, o similares, o una mezcla o co-polímero de lo mismo. Ejemplos de monómeros/co-monómeros incluyen, pero no se limitan a diisocianatos, dioles, diácidos (preferiblemente carboxílicos), diésteres, diaminas, epóxidos, diepóxidos, cianoacrilatos (ácido (met)acrílico, sales metálicas monovalentes de (met)acrilato, (met)acrilatos orgánicos, acetato vinílico precursores de alcohol poli(vinílico), monómeros/oligómeros celulósicos (como acetato de celulosa, propionato de celulosa, butirato de celulosa, acetato-propionato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, propionato-butirato de celulosa, nitrato de celulosa, metil celulosa, etil celulosa, carboximetil celulosa,

163
162

carboxietil celulosa, sales de celulosa y combinaciones o co-polímeros de lo mismo, los cuales pueden ser modificados opcionalmente de algún modo, tales como parcial o totalmente esterificados, parcial o totalmente nitrados, parcial o totalmente regenerados, parcial o totalmente eterificados, parcial o totalmente acidificados, parcial o totalmente neutralizados por ácido, o similares, o combinaciones de lo anterior), α -olefinas estables a temperatura ambiente, monómeros que contengan silicona (como organosilanos, siloxanos, o similares o una combinación de lo anterior), fosfazenos, o similares o cualquier combinación de lo anterior.

El iniciador y/o co-iniciador(es) si están presentes, que pueden incluirse en el sistema de disposición de TDD según la invención, pueden incluir ventajosamente cualquier iniciador/co-iniciador conocidos en el arte para iniciar la (co)polimerización del monómero (y/o de los co-monómeros presentes en el sistema de disposición TDD según la invención y preferiblemente, seleccionados específicamente para uso con el/los monómero(s)/co-monómeros en particular. Una persona versada en la técnica podría hacer este tipo de selección específica mediante experimentos rutinarios limitados, si se requiere. Ejemplos de iniciadores/co-iniciadores incluyen, pero no se limitan a: monoaminas (por ej: para iniciar epóxidos), compuestos formadores de radicales libres (como por ej: peróxidos, compuestos bis-azo, o similares, tales como para iniciar α -olefinas; ácidos (met)acrílicos o sales metálicas de los mismos; (met)acrilatos orgánicos, o similares), en particular compuestos que sean activados por UV-, foto o térmicamente, o similares, o cualquier combinación de lo anterior.

Muchos tipos de iniciadores de radical libre sirven para iniciar enlace cruzado, por ej: compuestos azo y diazo, tales como azo-bis-isobutironitrilo ("AISN") peróxidos orgánicos, hidroperóxidos, persulfatos e hidropersulfatos, tales como peróxido benzoilo, peróxidos y persulfatos inorgánicos, tales como los sistemas peróxido-redox, iniciadores carbono-carbono, tales como etanos hexa sustituidos y fotoiniciadores; numerosos ejemplos conocidos en la técnica. (Ver Sanchez y otros., "Initiators (Free-Radical)" en *Kirk-Othmer Encyc. Of Chem. Technol.* 4a ed. John Wiley & Sons, N.Y. 1995, Vol. 14, páginas 431 – 460, cuyo contenido se incorpora en este contexto por referencia.

El iniciador de radical libre, aniónico o catiónico puede descomponerse por cualquier medio conocido, por ejemplo, térmicamente o fotolíticamente, cuando se requiera para iniciar la polimerización y/o enlace cruzado. En particular, fotoiniciadores tales como los que se describen en McGinnis, *Radiation Curing* en

151
34
163

Kirk-Othmer Encyc. Of Chem. Technol. 4ª ed. John Wiley & Sons, N.Y. 1996, Vol. 20, páginas 848-850, cuyo contenido se incorpora en este contexto por referencia, son bien conocidos en la técnica para iniciar enlace cruzado.

Por ejemplo, los compuestos formadores de radicales libres pueden incluir, pero no se limitan de ninguna forma a dicumil peróxido (por ej: conocido comercialmente como PEROXIMON DC 400KEP®, de Elf Atochem N.A y como ESPERAL 115RG® de Witco); 1,1-di(t-butilperoxi)-3,3,5-trimetilciclohexano (por ej: conocido comercialmente como VAROX 231XL® de R.T. Vanderbilt, y como LUPERCO 231KE® de Elf Atochem N.A.); α - α -bis(t-butilperoxi)-diisopropilbenceno (conocido comercialmente como RETILOX F40KEP® de Elf Atochem N.A.); 2,5-dimetil-2,5-di(t-butilperoxi)hexano (por ej: conocido comercialmente como VAROX DBPH-50® de R.T. Vanderbilt, y como LUPERCO 101-XL® de Elf Atochem N.A.); di(t-butil)peróxido (por ej: disponible comercialmente de Witco); 2,5-dimetil-2,5-di(tert-butilperoxi)-3-hexina; tert-butil cumil peróxido; n-butil-(4,4-di-tert-butilperoxi)-butano; 1,1-bis-(tert-butilperoxi)-ciclohexano; 2,5-bis-(tert-butilperoxi)-2,5-dimetilhexano; bis-[1-(tert-butilperoxi)-1-metiletil]-benceno; tert-butil hidroperóxido; tert-butil peracetato; tert-butilperoxi isopropil carbonato; tert-butil peróxido; tert-butil peroxibenzoato; cumen hidroperóxido; ciclohexanona hidroperóxido; lauroil hidroperóxido; estearoil hidroperóxido; 2,4-pentanediona peróxido, ácido peracético; o similares, o cualquier combinación de lo anterior.

Naturalmente, la polimerización y/o enlace cruzado también puede afectarse por fuentes de radiación ionizante de energía alta. Por ejemplo, el enlace cruzado puede hacerse exponiendo una combinación de polímero(s) y monómero(s), especialmente monómero(s) con una funcionalidad promedio mayor de 2, a rayos de electrones, radiación ultravioleta, usualmente en presencia de un fotoiniciador, y fuentes de radiación ionizante de energía alta, tal como radiación- γ de una fuente Co^{60} o Cs^{137} , partículas- α , partículas- β , neutrones rápidos y rayos X. Cada una de estas técnicas puede causar la generación de radicales libres y/o iones que, a la vez, inician la polimerización y/o el enlace cruzado. (Ver Sanchez y otros., "Initiators (Free-Radical)", páginas 454-457; Sheppard y otros, "Initiators" en *Kirk-Othmer Encyc. Of Chem. Technol.* 3a ed. John Wiley & Sons, N.Y. 1981, Vol. 13, páginas 367-370, cuyo contenido se incorpora en este contexto por referencia).

En la técnica se conocen al menos los tres siguientes métodos de radiación de enlace cruzado o de injerto: (1) el método de "pre-irradiación" en el cual el polímero es irradiado antes de interactuar con el/los monómero(s), (2) el método

de "radiación mutua", en el cual el polímero y el/los monómero(s) están en contacto mientras ocurre la irradiación, y (3) el método "peróxido", en el cual el polímero es irradiado en presencia de aire u oxígeno antes de interactuar con el/los monómero(s). (Ver Stannett y otros, "Polimerization by High Energy Radiation", en *Comprehensive Polymer Science*, Pergamon Press, Oxford, 1989, Vol. 4, Eastmond y otros, Ediciones, páginas 327-334, cuyo contenido se incorpora en este contexto por referencia).

De este modo, el medio iniciador de radical libre para enlace cruzado y/o polimerización, que puede funcionar por medio de una disociación térmica y/o fotolítica, puede ser un iniciador seleccionado del grupo consistente de compuestos azo, compuestos diazo, peróxidos orgánicos, persulfatos inorgánicos, sistemas peróxido-redox, iniciadores carbono-carbono, fotoiniciadores, y mezclas de lo mismo.

El/los agente(s) de enlace cruzado, si están presentes, que pueden incluirse en el sistema de disposición TDD según la invención, puede(n) incluir ventajosamente cualquier agente de enlace cruzado conocido en la técnica, para hacer el enlace cruzado, química o físicamente, del monómero (y/o del/los comonómero(s)) presente, o los oligómeros y/o (co)polímeros que se formen posteriormente de ellos, en el sistema de disposición TDD según la invención, y son seleccionados preferiblemente para los (co)monómeros/oligómeros/(co)polímeros utilizados. Si se requiere, una persona conocedora de la técnica podría hacer dicha selección mediante experimentos rutinarios.

Preferiblemente, los agentes de enlace cruzado tienen (a) grupo(s) funcional(es) capaces de reaccionar con múltiples grupos funcionales en, o pendiente a un oligómero o (co)polímero ya formado, o (b) grupo(s) polimerizable(s) capaces de reaccionar con múltiples extremos de cadena de oligómeros o (co)polímero, formando de este modo enlaces cruzados entrecadenados dentro de un oligómero o (co)polímero. Ejemplos de agentes de enlace cruzado incluyen, pero no se limitan a compuestos que tienen, en promedio, uno o más de lo siguiente; más de dos grupos funcionales de isocianato, más de dos grupos funcionales de hidroxilo, más de dos grupos funcionales de éster (por ej; para reacciones de trans o inter esterificación), más de dos grupos funcionales ácidos (preferiblemente carboxílicos), más de dos grupos funcionales de amina (es decir, que cada uno tenga al menos un sitio reactivo), uno o más grupos funcionales de epóxido, más de un grupo polimerizable no saturado, más de dos grupos monovalentes de sal metálica de

carboxilato, o similares, o más de dos de una combinación de los grupos funcionales arriba mencionados.

Los agentes de enlace cruzado también pueden reaccionar con un sitio previamente no reactivo en un oligómero o (co)polímero ya formado, para activarlo. Luego, el sitio activo puede reaccionar con un sitio reactivo o previamente no reactivo en otra cadena de oligómero o (co)polímero ya formada. Alternativamente, el sitio reactivo puede reaccionar con otros compuestos presentes en el sistema de disposición TDD según la invención, por ej: tal como los monómeros/(co)-monómeros arriba mencionados, que eventualmente reaccionen con un sitio reactivo o previamente no reactivo en otra cadena de oligómero o (co)polímero ya formada.

Hay al menos un agente desactivador de agente activo el cual puede incluirse en el sistema de disposición TDD según la invención. Por ejemplo, se puede incluir cualquier agente desactivador de agonista opioide conocido en la técnica para alterar, degradar y/o desactivar químicamente el/los antagonista(s) opioide(s) contenido(s) en el TDD, de modo que en caso de mal uso o abuso, los efectos eufóricos del/los agonista(s) opioide(s) contenido(s) en el TDD queden al menos temporalmente (y preferiblemente permanentemente, en su forma alterada, degradada y/o desactivada) inhibidos, disminuidos o detenidos *in vivo*. Preferiblemente, el agente desactivador del agonista opioide, si está presente, es seleccionado específicamente para uso con el/los agonista(s) opioide(s) en particular contenido(s) en el TDD, aunque algunos agentes desactivadores de agonista opioide causan alteración, degradación y/o desactivación química de muchos agonistas opioides comunes. Si se requiere, una persona versada en la técnica podría hacer tal selección específica mediante experimentos rutinarios.

Otros ejemplos de agentes desactivadores de agente activo incluyen, pero no se limitan a compuestos fuertemente oxidantes y compuestos formadores de radicales libres fuertemente reactivos, tales como los compuestos de peróxido, peróxido, per(metal óxido), per (no-metal óxido) y azo mencionados arriba como iniciadores (y/o co-iniciadores), o una combinación de lo mismo. Adicionalmente o alternativamente, los agentes desactivadores pueden incluir, pero no se limitan a peróxido de hidrógeno; ácidos per (no-metal óxido), tal como ácido periódico, o similares; o una combinación de lo mismo.

Otro ejemplo de agente desactivador de agente activo que se puede incluir es un agente desactivador de agente activo, tal como un antagonista opioide. Hay al menos un agente desactivador de agonista opioide que se puede incluir en el

104 43 66

sistema de disposición TDD según la invención que ventajosamente puede incluir cualquier agente desactivador de agonista opioide conocido en la técnica, tal como cualquier antagonista opioide, para contrarrestar, inhibir, disminuir o detener los efectos eufóricos *in vivo* del/los agonista(s) opioide(s) contenido(s) en el TDD, en caso de que se intente hacer mal uso o abusar del/los agonista(s) opioide(s) contenido(s) en el TDD. Preferiblemente, el agente desactivador del agonista opioide, si está presente, es seleccionado específicamente para uso con el/los agonista(s) opioide(s) en particular contenido(s) en el TDD, aunque algunos antagonistas opioides antagonizan los efectos eufóricos de muchos agonistas opioides comunes. Si se requiere, una persona versada en la técnica podría hacer tal selección específica mediante experimentos rutinarios.

Ventajosamente, los agentes desactivadores de agonistas opioides pueden hacer no disponible el agente activo mediante inactivación, por ejemplo mediante inactivación o alteración química del sitio de unión receptor del agonista opioide; inactivación o alteración mecánica del sitio de unión receptor del agonista opioide; bio-indisponibilidad; indisponibilidad física; pérdida de atracción del agonista opioide para el abusador, por ej: un agente desactivador que produzca un sabor intolerablemente malo o una reacción intolerable, como náusea en extremo, o similar; o algo similar a ello, o alguna combinación de ello.

Por ejemplo, para un agonista opioide en un parche transdermal u otro dispositivo de entrega colocándole en el sistema de disposición TDD de la presente invención, el agente desactivador podría ser un agente químico o desnaturalizador que altere las moléculas opioides residuales en la forma de dosis y hacerlas inactivas. Alternativamente o adicionalmente, el agente desactivador podría ser un receptor de opioide que se una al opioide residual en un complejo insoluble ligando-receptor. Alternativamente o adicionalmente, el agente desactivador podría ser un antagonista del receptor de opioide, preferiblemente con mayor especificidad y/o afinidad para el receptor que el opioide, el cual sería aislado o entregado con el opioide residual cuando haya mal uso o abuso, para competir con el opioide residual para el receptor de opioide, frustrando de este modo el propósito del mal uso o abuso del opioide. Esto dejaría inservible el opioide residual *in vivo*. Alternativamente o adicionalmente, el agente desactivador podría secuestrar físicamente el agonista opioide residual, por ejemplo en una microesfera impermeable o en una matriz unida en forma permanente. Igualmente, el agente desactivador, podría ser un no-opioide con propiedades de desasosiego o inquietud, si se absorbe lo que hizo su mal uso o abuso poco atractivo.

165
162

Ejemplos de agentes desactivadores incluyen, pero no se limitan a receptor μ -opioide de rata o humano, anticuerpos neutralizantes de opioides; antagonistas de opioide/narcótico tales como naloxona, naltrexona, nalmefeno, ciclazina, ciclazocina, nalorfina, nalbufina, levalorfan, butorfanol, pentazocina, o similares, o alguna combinación de ellos; agentes disfóricos o irritantes tales como escopolamina, cetamina, atropina, aceites de mostaza, o similares, o una combinación de lo mismo; o similares o cualquier combinación de lo anterior.

En una realización, el sistema de disposición TDD puede incluir un agente desactivador no- μ -opioide, el cual puede incluir, pero no se limita a receptor k -opioide de rata o humano; receptor δ -opioide de rata o humano; naltrindol; norbinaltrofina;; J-113397 (tal como se describe en Ozaki y otros (29000) *Eur J. Pharmacol.*, 402:45); JTC-801 (tal como se describe en Yamada y otros (2002) *Br. J. Pharmacol.*, 135:323); [Nphel,Arg14,Lus15]nociceptin-NH2 (tal como se describe en Calo y otros (2002) *Br. J. Pharmacol.*, 136:303); y cualquier combinación de lo mismo. Las personas versadas en la técnica deben conocer otros agentes desactivadores non- μ -opioides, adecuados.

Debe observarse que ciertos componentes pueden seleccionarse ventajosamente para que desempeñen múltiples funciones en los sistemas de entrega transdermal de la presente invención. Por ejemplo, incorporando un peróxido en el sistema, ese peróxido puede actuar como agente desactivador del /los compuesto(s) farmacéutico(s) en el TDD, tal como un agonista opioide, y actuar también como el iniciador y/o co-iniciador(es) si está(n) presente(s), para iniciar la (co)polimerización del monómero (y/o del/los co-monómero(s) presente(s) en el sistema de disposición TDD.

Cuando está presente en el sistema de disposición TDD según la invención, la cantidad total del monómero (incluido cualquier co-monómero) presente puede ser entre 0,01% y 15%, preferiblemente entre 0,1% y 10%, alternativamente entre 0,1% y 5% cada uno por peso, a base de el peso total de la capa en y/o sobre la cual el monómero está presente.

Cuando está presente en el sistema de disposición TDD según la invención, la cantidad total del iniciador (incluido cualquier co-iniciador) presente puede ser entre 0,001% y 5%, preferiblemente entre 0,1% y 3%, alternativamente entre 0,1% y 2% cada uno por peso, a base de el peso total de la capa en y/o sobre la cual el iniciador está presente.

66 39
8

Cuando está presente en el sistema de disposición TDD según la invención, la cantidad total del agente de enlace cruzado presente puede ser entre 0,1% y 20%, preferiblemente entre 0,5% y 10%, alternativamente entre 1% y 5% cada uno por peso, a base de el peso total de la capa en y/o sobre la cual el agente de enlace cruzado está presente.

Cuando está presente en el sistema de disposición TDD según la invención, la cantidad total del agente desactivador presente puede ser entre 0,001% y 25%, preferiblemente entre 0,01% y 15%, alternativamente entre 0,1% y 5% cada uno por peso, a base de el peso total de la capa en y/o sobre la cual el agente desactivador está presente.

Cuando está presente en el sistema de disposición TDD según la invención, la cantidad total del agente desactivador presente puede ser entre 0,001% y 15%, preferiblemente entre 0,01% y 10%, alternativamente entre 0,1% y 5% cada uno por peso, a base de el peso total de la capa en y/o sobre la cual el agente desactivador está presente.

Adicional o alternativamente, ciertos aspectos del sistema de disposición TDD según la invención, o cualquiera de sus componentes, se describen en la Solicitud de Patente PCT co-pendiente No. PCT/US02/12920 (U.S.), radicada el 23 de abril de 2002 y en las Solicitudes de Patente Provisional U.S. Nos. 60/285,862 y 60/292,601, radicadas el 23 de abril de 2002 y el 22 de mayo de 2001, respectivamente, y a ambas de las cuales la solicitud PCT reclama prioridad. Por lo tanto, las descripciones de las solicitudes PCT y provisionales ya mencionadas, se incorporan en su totalidad en este contexto por referencia.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para evacuar un TDD y/o para prevenir el mal uso o abuso de un componente de un TDD (por ej: un agonista opioide). El método incluye proveer un sistema de disposición TDD según la invención, que contenga al menos un sustrato sobre el cual se recubra una capa adhesiva. Si solo hay un sustrato sobre el cual se recubra el adhesivo, el sustrato puede ser flexible con el fin de que pueda doblarse y así inmovilizar y aislar el TDD que está colocado allí. Alternativamente, si hay solo un sustrato sobre el cual se recubra el adhesivo, puede haber un segundo sustrato complementario, el cual preferiblemente se puede adherir irreversiblemente a al menos un sustrato recubierto con el adhesivo. En esta otra realización, el sustrato recubierto con adhesivo y el segundo sustrato complementario pueden ser rígidos o flexibles, según se desee. Ventajosamente, los sustratos y los adhesivos pueden incluir los que se describieron anteriormente.

167
410
169

Opcionalmente, pero preferiblemente, también se provee un material adhesivo de soporte, o un recubrimiento de liberación colocado en el recubrimiento adhesivo en el sustrato, de modo que se pueda retirar fácilmente del recubrimiento adhesivo, por ejemplo, pelándolo, cuando se desee que la capa adhesiva se adhiera sustancialmente a sí misma, a una porción recubierta sin adhesivo de al menos un sustrato, o a un segundo sustrato, si está presente.

El método incluye además colocar un TDD en una región del recubrimiento adhesivo y cubrir o contener sustancialmente el TDD dentro de al menos esa región para inmovilizar y aislar el TDD, bien sea doblando el sustrato, de modo que el recubrimiento adhesivo se adhiera así mismo o a una porción recubierta sin adhesivo de al menos un sustrato, o contactando el recubrimiento adhesivo en el sustrato con un segundo sustrato, de modo que el recubrimiento adhesivo se adhiera sustancialmente al segundo sustrato. Adicional o alternativamente, el método puede incluir adherirse irreversiblemente sustancialmente al TDD a al menos una región del recubrimiento adhesivo o de al menos un sustrato, con el fin de inmovilizar y aislar el TDD que esté allí, y luego formar una región de inmovilización y aislamiento dentro del cual se pueda contener el TDD.

Opcionalmente, pero preferiblemente, el método también puede incluir proveer uno o más de los siguientes componentes dentro del sistema de disposición TDD según la invención: monómero (y opcionalmente co-monómeros) para polimerizarse en un (co)polímero; un iniciador (y opcionalmente co-iniciadores) para iniciar la polimerización de los (co)monómeros, preferiblemente mediante activación por energía, por ej: ultravioleta, UV-VIS o luz visible y/o energía térmica (o radiación infrarroja); al menos un agente de enlace cruzado para enlazar el (co)polímero, al menos un agente desactivador de agonista opioide, tal como un antagonista opioide, para que contrarreste, inhiba, disminuya o detenga los efectos eufóricos del/los agonista(s) opioide(s) contenidos en el TDD, en caso de que se intente hacer mal uso o abusar del/los agonista(s) opioide(s) contenido(s) en el TDD o para hacer que el agonista opioide no esté disponible mediante desactivación, bioindisponibilidad, indisponibilidad física, pérdida de propiedad del agente activo al abusador; o similares, o una combinación de lo anterior; al menos un agente desactivador de agonista de opioide para alterar químicamente, degradar y/o desactivar el/los agonista(s) opioide(s) contenido(s) en el TDD, de modo que en caso de mal uso o abuso, los efectos eufóricos del/los agonista(s) opioide(s) contenidos en el TDD están al menos temporalmente (y preferiblemente permanentemente, en su forma alterada,

degradada y/o desactivada) inhibidos, disminuidos o detenidos *in vivo*: o similares, o una combinación de lo anterior.

Si están presentes, estos componentes opcionales pueden proveerse ventajosamente en y/o sobre cualquier porción del sistema de disposición TDD según la invención, de modo que estos componentes opcionales puedan entrar en contacto con el TDD, una vez el TDD esté contenido dentro del sistema de disposición TDD según la invención. En una realización preferida, estos componentes opcionales se disuelven o dispersan dentro del recubrimiento adhesivo en al menos un sustrato. En otra realización preferida, estos componentes opcionales se disuelven o dispersan dentro de al menos un sustrato. Adicional o alternativamente, estos componentes opcionales pueden proveerse en y/o sobre el segundo sustrato, cuando está presente.

En una realización preferida, el método incluye proveer múltiples sustratos, cada uno con una capa de recubrimiento adhesivo, preferiblemente sobre la cual se pone un material adhesivo de soporte, o un recubrimiento de liberación, de modo que pueda retirarse fácilmente del recubrimiento adhesivo, como pelándolo, cuando se desee que la capa adhesiva se adhiera sustancialmente al TDD, a sí misma, a una porción recubierta sin adhesivo de al menos un sustrato y/o a un segundo sustrato cuando está presente. Ventajosamente, estos sustratos múltiples pueden adherirse, inmovilizar, aislar y/o prevenir, inhibir o disminuir el mal uso o abuso de uno o más TDD.

En otra realización preferida, el método incluye proveer un sistema de disposición TDD que comprende múltiples sustratos sobre cada uno de los cuales se recubre un adhesivo, y que opcionalmente también comprende múltiples materiales adhesivos de soporte, colocados sobre uno de los recubrimientos adhesivos en los múltiples sustratos, y en donde los múltiples sustratos se unen en forma de folleto. Conveniente y ventajosamente, los múltiples sustratos de este folleto se pueden adherir, inmovilizar, aislar y/o prevenir, inhibir o disminuir el mal uso o abuso de uno o más TDD.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar y no para limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

169
42
171

En el Ejemplo 1, se cargó un dispositivo de entrega transdermal según la Figura 2B con buprenorfina (BUP). El TDD BUP específico utilizado para el Ejemplo 1 fue similar en composición a los que vende Gruenthal of Switzerland en Europa bajo el nombre comercial de TRANSTEC, pero contenía solo una dosis total de 20 mg de BUP (y por lo tanto, tenía un área de superficie diferente de la de los TDD comerciales). El TDD BUP luego se inmovilizó y aisló con un sistema de disposición TDD según la Figura 1B. Luego se determinó la cantidad de BUP extraíble del TDD (y por lo tanto, potencialmente disponible para abuso), en algunos casos contenida con el sistema de disposición TDD, mediante extracción utilizando los siguientes solventes: agua destilada, agua potable, 0,026M de solución acuosa de bicarbonato de soda, vinagre al 5%, acetona, metanol, acetato de etil etanol, o eter étil. Las extracciones se hicieron bajo las siguientes condiciones de extracción: luego de 5 minutos, 60 minutos y 120 minutos en el solvente de extracción a temperatura ambiente, aproximadamente a 25°C. Por cada solvente de extracción, el TDD estaba presente en los siguientes estados de aislamiento: (1) sin doblar el sustrato ("cara abierta"), (2) con el sustrato doblado y adherido a sí mismo ("doblado"), (3) con el sustrato doblado y adherido a sí mismo y luego cortado entre 10 y 50 pedazos ("doblado y cortado"), y (4) sin doblar, al tiempo que se adhería el sustrato TDD al adhesivo de un sistema de disposición TDD (dispositivo adherido con el adhesivo cara abajo) ("película de adhesivo cubierta").

El sistema de disposición TDD que se usó durante el proceso fue una película de poli(etilen tereftalato)/poli(etilen-co-vinil acetato) de aproximadamente 46 µm de espesor obtenida de 3M Company (#9733) recubierta con un adhesivo de silicona sensible a presión obtenido de Dow Silicones (#7-4302) de aproximadamente 220 µm de espesor. Para proteger el adhesivo, se le aplicó una película de liberación recubierta con poli(etilen tereftalato) de aproximadamente 74 µm de espesor, obtenida de 3M Company (#1022). La película de liberación recubierta se retiró poco tiempo antes de adherir el sistema de disposición TDD al TDD BUP.

Cada una de las Figuras 5 a 10 muestra el porcentaje de BUP extraíble mediante agua destilada, etil acetato, etanol, etil éter, acetona y metanol, respectivamente, del TDD presente en cada uno de los anteriores estados de aislamiento. La siguiente Tabla 1, de la cual se crearon las Figuras 5 a 10, muestra los datos para cada ejemplo de extracción.

176
172

TABLA 1

% de SOLVENTE DE BUPRENORFINA EXTRAIDO

Solvente	5 minutos				1 hora				2 horas			
	Cara abierta	Cara doblada	Doblado y cortado	película adhesiva cubierta	Cara abierta	Cara doblada	Doblado y cortado	película adhesiva cubierta	Cara abierta	Cara doblada	Doblado y cortado	película adhesiva cubierta
Agua destilada (pH 6,6)	8,1	0	0	0	19,3	0	0,8	0	27,7	0	12,0	0
Agua potable (pH 7,4)	7,3	0	0	0	20,9	0	0	0	30,5	0	3,9	0
0,026M solución bicarbonato de soda (pH 8,2)	1,1	0	0	0	0,9	0	0	0	0,9	0	0	0
Vinagre al 5% (pH 2,4)	5,9	0	0,2	0	18,5	0	1,8	0	27,1	0	2,2	0
Acetona	83,4	0,4	1,6	0,3	88,5	5,9	21,7	1,1	91,5	8,6	34,4	4,9
Metanol	41,9	6,2	4,9	0	83,4	1,5	21,5	0,8	84,9	2,0	23,4	3,1
Etanol	64,9	0,2	3,4	0	78,3	2,7	16,7	1,9	79,7	4,9	16,8	1,5
Acetato etílico	89,6	0,4	3,0	0,2	96,3	3,5	12,9	1,6	96,2	6,8	16,8	2,6
Etil éter	64,9	1,9	7,2	0,2	100	7,8	29,1	-	98,5	4,1	46,7	9,3

Ejemplo profético

Para el Ejemplo profético 2, se carga un dispositivo de entrega transdermal según la Figura 2B con BUP, igual que en el Ejemplo 1. En seguida se inmoviliza el TDD BUP y se aísla con un sistema de disposición TDD según la Figura 1C. Luego, se determina la cantidad de BUP extraíble del TDD (y de este modo disponible para abuso), en algunos casos contenida en el sistema de disposición mediante extracción por los siguientes solventes: agua destilada, agua potable, 0,026M de solución acuosa de bicarbonato de soda, vinagre al 5%, acetona, metanol, acetato de etil etanol, o eter étil. Las extracciones se hicieron bajo las siguientes condiciones de extracción: luego de 5 minutos, 60 minutos y 120 minutos en el solvente de extracción a temperatura ambiente, aproximadamente a 25°C y a reflujo (es decir, aproximadamente la temperatura de ebullición del solvente de extracción). Por cada solvente de extracción, el TDD estaba presente en los siguientes estados de asilamiento: (1) sin adherir el primer sustrato (es decir, que ya esté adherido al TDD) a un segundo sustrato (dispositivo adherido cara arriba) ("cara arriba"), (2) con el TDD adherido entre el primero y segundo sustratos (en "sándwich"), (3) con el TDD adherido entre el primero y segundo sustratos y luego recortado o partido en aproximadamente 10 y 50 pedazos

(“doblado y cortado”), y (4) sin adherir el sustrato (es decir, que esté ya adherido al TDD) a un segundo sustrato (el dispositivo adherido con el adhesivo cara abajo (“película de adhesivo cubierta”).

El sistema de disposición TDD para uso en este ejemplo consiste de una película de sustrato de poli(etileno tereftalato)/poli(etileno-co-vinil acetato) de aproximadamente 46 μm de espesor, obtenido de 3M Company (#9733) recubierta con una mezcla de adhesivo. La mezcla de adhesivo incluye aproximadamente 95% por peso de un adhesivo a base de acrílico obtenido de Solutia (#2464), en combinación con aproximadamente benzil peróxido al 5% (a base de el contenido de sólidos de la mezcla adhesiva). El recubrimiento de mezcla adhesiva tiene un espesor aproximado entre 150 y 350 μm . Para proteger la mezcla adhesiva, se le aplica una película de liberación recubierta con poli(etileno tereftalato) de aproximadamente 50-100 μm de espesor, de 3M Company (#1022). La película de liberación se retira antes de que el sistema de disposición TDD se adhiera al TDD que contiene el agente activo.

La presente invención no debe limitarse en alcance por las realizaciones específicas que se describen aquí. De hecho, a partir de la descripción anterior y las figuras que le acompañan, para las personas versadas en la técnica serán aparentes varias modificaciones de la invención además de las que se describen en este contexto. La intención es que dichas modificaciones caigan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Todas las patentes, solicitudes, publicaciones, métodos de prueba, literatura y otros materiales citados anteriormente, se incorporan en este contexto por referencia.

172
174

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
LUIS FELIPE CASTILLO
Apoderado

ASUNTO	Radicación	04-124058
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	Nº 9 2 2 6
	Folios	05

Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap. I ☐ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/US03/18256
Fecha de Presentación Internal. 10 de Junio de 2003

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 4 a 43 como se radicó inicialmente
Folios: 132 a 171 modificadas

1.2. Reivindicaciones: Folios 44 a 53 como se radicó inicialmente

1.3. Dibujos: Folios 54 a 67 como se radicó inicialmente

1.4. Prioridad: Folios: 01
US, 10 de Junio de 2002, 60/387,800

1.5. Respuesta del solicitante Folios: 129 a 171

2. Análisis de la Prioridad

La fecha de prioridad del 10 de Junio de 2002 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad de las composiciones lubricantes, no irritantes y que producen calor.

3. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: **"SISTEMAS DE ELIMINACIÓN DE DISPOSITIVOS DE ENTREGA TRANSDERMAL PARA IMPEDIR EL MAL USO DE LOS AGENTES ACTIVOS QUE SE CONTIENEN ALLÍ"** Folio 1

173 175

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en sistemas de liberación de entrega transdermal para impedir el mal uso de los agentes activos que se contienen allí.

Reivindicación 1-17, 31-32 y 36-50: Un sistema
Reivindicación 18-30: Un kit
Reivindicación 33-35: Un método

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de obtener un sistema de disposición para prevenir, inhibir y/o disminuir el mal uso o el abuso intencional y/o inadvertido de un sistema de entrega transdermal.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un sistema de liberación transdermal.

- **Clasificación Internacional de Patentes (IPC):** A61K9/70; A61K31/445; A61K31/4535; A61K31/485; A61K47/32; A61K47/34

4. De la solicitud de Patente

- 4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)
- No se encontraron datos comparativos con los sistemas de liberación transdérmica previamente descritas en el estado de la técnica que demuestren su efecto inesperado y superior y por lo tanto su correspondiente aporte.
- 4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)
- Las reivindicación 1 se encuentra de forma general y amplia en cuanto a los términos "al menos", "uno o más".
 - El término "eliminación" del capítulo descriptivo y reivindicatorio debe ser verificado en su traducción al español de acuerdo con términos técnicos.
 - La reivindicaciones 5 a 14 y 15 se refieren a características generales y amplias.
 - La reivindicación 18 a 30 se refiere a la presentación comercial del producto en forma de kit, y no pertenece al campo técnico de la solicitud presentada.
 - No son claras las reivindicaciones 33 a 36 en cuanto a su alcance de uso, preparación o método de tratamiento.

5. Determinación del Estado de la Técnica

- La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 10 de Junio de 2002

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 10/06/2002 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US 4,956,171	"Transdermal drug delivery	11/09/1990

136

		using a dual permeation enhancer and method of performing the same"	
D2	US5,232,702	"Silicone pressure sensitive adhesive compositions for transdermal drug delivery devices and related medical devices"	03/08/1993

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1 Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 1 se refiere a un sistema de liberación de dispositivo de entrega transdermal que comprende:

- Al menos un sustrato con un recubrimiento adhesivo en una de sus caras (recubrimiento adhesivo: a base de silicona (reivindicación 31) o a base de acrilato (reivindicación 32))
- Uno o más componentes en o sobre el recubrimiento adhesivo en o sobre el primer sustrato o cualquier combinación del mismo:
 - Un monómero y opcionalmente al menos un co-monómero
 - Un iniciador y opcionalmente al menos un co-iniciador
 - Un agente de enlace cruzado
 - Un agente desactivador de agente activo

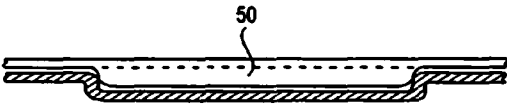


Fig. 14a

La reivindicación 2 se refiere al sistema de liberación transdermal con un segundo sustrato el cual puede ser adherido al recubrimiento adhesivo en el primer sustrato.

La reivindicación 16 se refiere al agente desactivador de agente activo el cual comprende un antagonista μ -opioide

Las reivindicación 28 se refiere a buprenorfina, fentanil (reivindicación 29) u oxicodona (reivindicación 30).

D1 enseña previamente un sistema de liberación transdérmica que consta de un potenciador de permeación dual. Comprende un cuerpo que contiene la provisión del fármaco y un potenciador de permeación dual que comprende cocoato de sacarosa y laurato de metilo y posee una superficie basal que en contacto con la piel transmite el fármaco y el potenciador de permeación al área de absorción (Ver resumen):

D1 se refiere al sistema de liberación transdermal el cual comprende, según figura 2 (Ver columna 3, líneas 51-65):



FIGURE 2

175
127

- Una capa de apoyo (6) la cual es impermeable al paso del fármaco, cocoato de sacarosa y laurato de metilo, siendo la exterior (**Un sustrato**)
- Una capa adhesiva polimérica adyacente y sobre la cara opuesta contiene el fármaco, cocoato de sacarosa y laurato de metilo (7) (**Recubrimiento adhesivo**)
- Una capa desprendible adyacente y debajo de la capa polimérica (8) (**Segundo sustrato**)

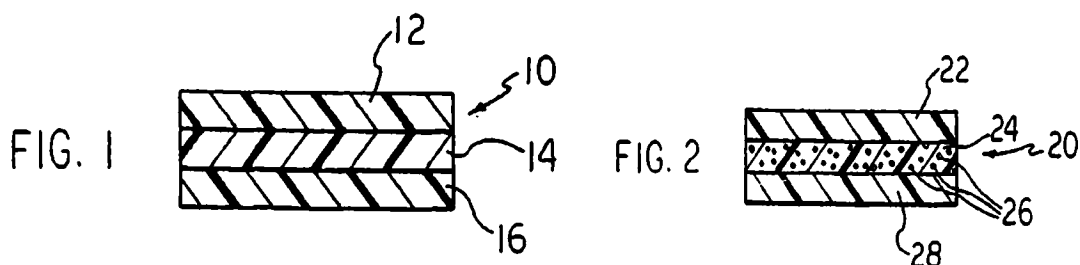
Los adhesivos poliméricos incluyen polímeros poliacrílicos o multipolímeros vinil acetato acrílicos. (Ver columna 7, líneas 18-25)

Entre los fármacos referidos en D1, se encuentran los analgésicos opiodes tales como morfina, oximorfona, **fentanil**, meperidina, propoxifeno u **oxicodona** (Ver columna 4, líneas 47-50) y en particular hidromorfona y **buprenorfina** (Ver líneas columna 2, líneas 33-36) con una efectividad entre 24 hasta 72 horas (Ver columna 5, líneas 1-4)

De lo anteriormente enunciado se puede evidenciar que el sistema de liberación transdérmica que comprende un sustrato o capa con un recubrimiento adhesivo con un agente desactivador de agente activo tal como un antagonista μ -opioide de fentanil, oxicodona y buprenorfina no se considera novedoso pues ya se encontraba previamente divulgado en el estado de la técnica.

D2 enseña previamente composiciones adhesivas de silicona sensibles a presión para mecanismos de liberación transdérmica y aparatos médicos relacionados. (Ver resumen)

En la figura 1 de D2 se puede apreciar un mecanismo de liberación donde se muestra el adhesivo sensible a presión entre el sustrato y el liner de separación (segundo sustrato) y en la figura 2 un mecanismo de liberación tipo matriz con el agente bioactivo o fármaco entre los dos sustratos (Ver columna 2, líneas 37-41)



Los agentes activos pueden ser entre otros analgésicos. (Ver columna 21, línea 5)

Por lo tanto los sistemas de liberación transdérmica que comprenden un sustrato o capa con un recubrimiento adhesivo tal como silicona con un agente desactivador de agente activo tal como analgésicos con un segundo sustrato no se consideran novedosos.

8. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 4,956,171	1-30,32-50	Novedad
D2	US5,232,702	31	Novedad

178

9. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- El solicitante no anexa un nuevo capítulo reivindicatorio.
- Las modificaciones realizadas en la descripción, se basaron en el cambio de "eliminación" por "disposición" de los sistemas. Se le sugiere al solicitante realizar la misma modificación al título de la solicitud presentada.
- El solicitante no aporta los dibujos del nuevo capítulo descriptivo de forma tal que las modificaciones realizadas se encuentren plenamente sustentadas.
- De acuerdo con lo anterior no se pudo continuar el estudio de patentabilidad de la solicitud presentada, manteniéndose en el estudio las reivindicaciones ya presentadas anteriormente.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 11 JUL. 2006

CONCEPTO TÉCNICO No.01615	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
----------------------------------	--

10/10/06