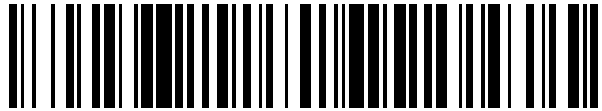


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 290**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2008 E 08726714 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 2136795**

54 Título: **Sistemas transdérmicos para fármacos amorfos, procedimientos de fabricación, y estabilización**

30 Prioridad:

**16.03.2007 US 725159**

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

**30.12.2013**

73 Titular/es:

**MYLAN TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)  
110 LAKE STREET  
ST. ALBANS, VT 05478, US**

72 Inventor/es:

**TANG, JIANSHENG;  
DEVERICH, JOSEPH M.;  
MILLER, KENNETH J., II y  
BESTE, RUSSELL D.**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

**ES 2 436 290 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Sistemas transdérmicos para fármacos amorfos, procedimientos de fabricación, y estabilización

## 5 Antecedentes de la invención

- 10 **[0001]** La presente invención se refiere a procedimientos para retirar núcleos de cristalización y reestablecer el entorno de la matriz adhesiva interna favorecida de los sistemas de administración transdérmicos para fármacos troquelados.
- 15 **[0002]** La administración de fármacos a través de la piel proporciona muchas ventajas. Principalmente, se trata de un sistema cómodo, conveniente y no invasivo para administrar fármacos. Además, dicho medio de administración proporciona un tratamiento ininterrumpido y un mayor grado de control con respecto a las concentraciones de fármaco en la sangre.
- 20 **[0003]** La patente de los Estados Unidos 5.164.190 da a conocer la administración transdérmica de fármacos hidrófobos mediante un mecanismo de difusión en el que el fármaco se disuelve en un portador a concentraciones comprendidas entre el 20 % y el 80 % de la concentración de saturación. Esta patente, sin embargo, no sugiere un sistema de administración transdérmica para fármacos amorfos en el que el fármaco esté supersaturado y en el que la parte supersaturada el fármaco esté presente en una matriz amorfa de fármaco en un adhesivo.
- 25 **[0004]** La patente de los Estados Unidos con nº 4.409.206 da a conocer una preparación en forma de una película de poliacrilato con un principio activo farmacéutico amorfo incluido en la misma. Esta patente tampoco, sin embargo, da a conocer un dispositivo de administración transdérmica o un sistema que contiene una concentración supersaturada de un fármaco amorfo en el interior de una matriz adhesiva.
- 30 **[0005]** La publicación de los Estados Unidos nº 2005/0064022 describe un dispositivo que comprende terazosina amorfa. Más específicamente, la publicación da a conocer un sistema terapéutico transdérmico para administrar terazosina amorfa a la piel que comprende una capa de soporte, una capa de depósito adhesiva sensible a la presión y/o una capa de matriz, y opcionalmente una capa protectora que se puede retirar.
- 35 **[0006]** La publicación de los Estados Unidos nº 2005/0175678 A1 se dirige a una matriz polimérica adecuada para la administración transdérmica de rotigotina y a un procedimiento para preparar la misma. La matriz polimérica contiene una cantidad supersaturada de rotigotina base tal que la parte de la rotigotina que no está disuelta en la matriz polimérica está dispersa en la matriz en forma de partículas amorfas. La publicación da a conocer además que la matriz puede ser un componente de un sistema para la administración transdérmica de rotigotina, en el que el sistema puede tener componentes tales como una capa protectora, una capa de soporte, otras capas poliméricas, y/o una membrana que controla la liberación de rotigotina.
- 40 **[0007]** La patente de los Estados Unidos nº 6.902.741 se dirige a un sistema transdérmico que incluye una matriz adhesiva de contiene una hormona sexual, que contiene inclusiones de la hormona sexual en un polímero no reticulado hidrófilo. El principio activo contenido en las inclusiones es preferiblemente amorfo en una extensión de más del 50 % en peso del principio activo. El material estratificado que contiene el principio activo se caracteriza porque las inclusiones del principio activo están contenidas en la matriz adhesiva en forma disuelta o dispersa.
- 45 **[0008]** Se conocen varios procedimientos para fabricar sistemas transdérmicos en el que el fármaco está supersaturado. Las patentes de los Estados Unidos con números 4.409.206, 4.490.322, 4.797.284, 4.880.633, 5.352.457, 5.869.089, 5.906.830, 6.153.216, 6, 156, 335, y 6.623.763 describen procedimientos para fabricar sistemas transdérmicos. La patente de los Estados Unidos nº 4.490.332 da a conocer un procedimiento para fabricar una película de poliacrilato para administración transdérmica a largo plazo mediante la formación de una disolución de un compuesto farmacéutico y un copolímero de poliacrilato de látex criodesecado en un disolvente. La patente de los Estados Unidos nº 5.906.830 da a conocer un procedimiento para fabricar un sistema transdérmico supersaturado que comprende calentar una mezcla de un fármaco no disuelto y un material de depósito en una matriz hasta una temperatura predeterminada, seguida por enfriamiento. Estas referencias, sin embargo, no consiguen dar a conocer un procedimiento para preparar un dispositivo transdérmico estable que contenga un principio activo en forma amorfa.
- 55 **[0009]** Finalmente, un problema que aparece con los dispositivos de administración de fármaco que comprenden disoluciones supersaturadas es la insuficiente estabilidad durante el almacenamiento debido a los

procesos de cristalización. Dichos procesos de cristalización dan como resultado una reducción en la cantidad de fármaco disuelto, y un aumento en la cantidad de fármaco presente en estado cristalino, reduciendo de esta forma la eficacia de dicho dispositivo supersaturado. Para evitar los procesos de cristalización en dispositivos de administración transdérmica y poder administrar la dosis terapéuticamente deseada de una forma continuada, se añaden habitualmente inhibidores de la cristalización a cualquier dispositivo de administración. Las patentes de los Estados Unidos con números 6.465.005, 5.676.968, 6.440.454, y 6.537.576 describen procedimientos que utilizan dichos inhibidores de la cristalización. Sin embargo, la adición de inhibidores de la cristalización no adhesivos altera las propiedades de adhesión del adhesivo reduciendo su adhesividad o haciendo que el sistema sea más blando. De este modo, la técnica anterior no sugiere un procedimiento para estabilizar un dispositivo de administración para una matriz de fármaco amorfo en un adhesivo. Además, la técnica anterior no sugiere un procedimiento para volver a establecer un dispositivo de administración para un fármaco amorfo en un adhesivo.

**[0010]** El documento DE 10060550 da a conocer un sistema terapéutico transdérmico para administrar oxibutinina, que comprende una capa de soporte sustancialmente impermeable al vapor de agua, al menos una capa de matriz adhesiva sensible a la presión unida a la anterior, y una película protectora separable; en la que dicha capa de matriz comprende dos fases que son admisibles entre sí, concretamente una fase interna y una fase externa, conteniendo la fase interna oxibutinina en forma de base o clorhidrato de oxibutinina y estando dispersa en forma de gotículas en la fase externa, y siendo la capa externa un adhesivo sensible a la presión preparado sobre la base de polímeros de hidrocarburo y/o polímeros de silicio.

**[0011]** El documento US 2001/0031787 da a conocer procedimientos para aumentar la permeabilidad del tejido cutáneo o de las mucosas a la oxibutinina administrada de forma transdérmica mediante el uso de una cantidad especificada de un agente de liberación de hidróxido.

**[0012]** El documento WO 99/32153 da a conocer composiciones para la administración transdérmica de un fármaco mediante el uso de una mezcla potenciadora de la permeación que comprende un monoglicérido y palmitato de etilo.

**[0013]** El documento WO 96/33678 da a conocer parches de matriz que comprenden una cantidad eficaz de un fármaco básico, una cantidad eficaz de un potenciador de la penetración que consiste esencialmente en triacetina, y una capa polimérica que preferiblemente comprende un adhesivo sensible a la presión.

#### Resumen de la invención

**[0014]** La presente invención proporciona un procedimiento para retirar núcleos de cristalización y reestablecer el entorno de la matriz adhesiva interna favorecida de los sistemas de administración transdérmicos para fármacos troquelados que tiene una capa de soporte, una capa de matriz adhesiva que tiene una concentración supersaturada de oxibutinina sustancialmente en forma amorfa incluida en dicha capa de matriz adhesiva, y un revestimiento de separación, comprendiendo dicho procedimiento endurecer dicho dispositivo de administración transdérmica, en el que dicho endurecimiento comprende calentar el dispositivo de administración transdérmica troquelado hasta una temperatura en el intervalo comprendido entre el punto de fusión de dicha oxibutinina hasta 20°C por encima del punto de fusión de la misma.

**[0015]** De acuerdo con otra realización de la presente invención, el endurecimiento comprende someter el dispositivo a un haz de infrarrojos en un horno. De acuerdo con otra realización de la presente invención, el endurecimiento se lleva a cabo para una duración comprendida entre aproximadamente 1 segundo y aproximadamente 10 minutos, comprendido preferiblemente entre aproximadamente 3 segundos y aproximadamente 5 minutos, lo más preferiblemente comprendido entre aproximadamente 5 segundos y aproximadamente 60 segundos.

**[0016]** La estabilidad de la forma amorfa de un principio activo a una temperatura de almacenamiento depende de la temperatura de transición vítrea (Tg) del principio activo y de la diferencia entre la temperatura de transición vítrea y la temperatura de almacenamiento. Los solicitantes han descubierto que una forma amorfa de un principio activo que tiene una Tg superior es más estable que una forma amorfa de un principio activo que tiene una Tg inferior.

**[0017]** Específicamente, Los solicitantes han descubierto que la Tg de las formas amorfas de oxibutinina, fentanilo, y escopolamina son muy bajas (inferiores a la temperatura de almacenamiento normal de 20°C a 25°C). Por ejemplo, Los solicitantes han descubierto que la temperatura de transición vítrea de la forma amorfa de

oxibutinina es de aproximadamente -20 °C, que es de aproximadamente 40 °C a 45 °C inferior a la temperatura ambiente. Por otra parte, la temperatura de transición vítrea de terazosina y rotigotina son superiores a la temperatura normal de almacenamiento. De este modo, las formas amorfas de oxibutinina, fentanilo, y escopolamina son más difíciles de estabilizar que las formas amorfas de terazosina y rotigotina.

5

**[0018]** Además, Los solicitantes han descubierto que un fármaco amorfo en un adhesivo proporciona un flujo cutáneo mayor comparado con los dispositivos de administración transdérmica que contienen formas cristalinas de un principio o principios activos en una disolución subsaturada. Además, Los solicitantes han descubierto un procedimiento para conformar dispositivos de administración transdérmica que incorporan formas amorfas de principios activos que suelen ser muy difíciles de estabilizar en forma amorfa en dispositivos de administración transdérmica.

10

Descripción detallada

15

**[0019]** Se va a describir a continuación un dispositivo de administración transdérmica que comprende una capa de soporte, una capa de matriz adhesiva que tiene una concentración supersaturada de al menos un principio activo sustancialmente amorfo incluido en una matriz adhesiva, y un revestimiento de separación.

20

**[0020]** Tal como se usa en el presente documento, "transdérmico" significa la administración de un fármaco por su paso al interior y a través de la piel o tejido de la mucosa. Por tanto, los términos "transdérmico" y "transmucosal" se utilizan de forma indistinta salvo que se indique específicamente otra cosa. Esto se aplica análogamente a los términos "piel", "derma", "epidermis", "mucosa," y similares, que también se utilizan de forma indistinta salvo que se indique específicamente otra cosa.

25

**[0021]** La capa de soporte es un sustrato flexible que proporciona una barrera contra la migración del principio activo en dirección diferente a la prevista para la administración del fármaco. Se puede utilizar cualquier capa de soporte que satisfaga este fin.

30

**[0022]** Preferiblemente, la capa de soporte está compuesta de materiales que no estimulan sustancialmente la cristalización y están exentos de núcleos de cristalización. Dichas capas de soporte ayudan a conservar el fármaco amorfo en una matriz adhesiva evitando la formación de cristales. Los ejemplos de materiales de los que se puede componer la capa de soporte incluyen poli(tereftalato de etileno), diferentes nilones, polipropileno, poliésteres, poliéster/etileno-acetatos de vinilo, películas de poliéster metalizadas, poli(cloruro de vinilideno), películas metálicas tales como láminas de aluminio, películas de fluoruro de polivinilideno, o mezclas o copolímeros de los mismos.

35

**[0023]** Otras capas de soporte incluyen películas de etileno acetato de vinilo estratificado para formar un poliéster, películas de etileno acetato de vinilo estratificado para formar un poliéster metalizado, Mediflex® 1200 comercializado por Mylan Technologies, Inc., Mediflex® 1501 de Mylan Technologies Inc., Mediflex® 1201 comercializado por Mylan Technologies, Inc., Mediflex® 1502 comercializado por Mylan Technologies, Inc., Poliéster Dupont de tipo S comercializado por Dupont, Dow BLF® 2050 comercializado por The Dow Chemical Company, 3M™ Scotchpak® 1109 comercializado por 3M, 3M™ Scotchpak® 9723 comercializado por 3M, 3M™ Scotchpak® 9733 comercializado por 3M, 3M™ Scotchpak® 9735 comercializado por 3M y 3M™ Scotchpak® 9730 comercializado por 3M.

45

**[0024]** Los soportes de polietileno revestidos con silicona, tales como Mediflex® 1000 revestido con una capa de silicona, 3M™ Cotran® 9722 revestido con una capa de silicona, y 3M™ Cotran™ 9720 revestido con una capa de silicona, conservan la forma amorfa del fármaco en la matriz adhesiva. De igual forma, los soportes de poliéster revestidos con silicona, tales como Mediflex® 1200 revestido con una capa de silicona, también conservan la forma amorfa del fármaco en el adhesivo.

50

**[0025]** En algunos dispositivos, la capa de soporte puede tener el mismo tamaño que la capa de matriz adhesiva y/o puede tener el mismo tamaño que el revestimiento de separación. En otros dispositivos, la capa de soporte puede tener un tamaño mayor comparado con la capa de adhesivo, es decir, la capa de soporte puede ser más grande que la capa adhesiva. En otros dispositivos adicionales, la capa de soporte puede estar comprendida en un intervalo de aproximadamente 0,01 mm a al menos 10 mm más grande que la capa de matriz adhesiva, preferiblemente comprendida en un intervalo de aproximadamente 0,05 mm a aproximadamente 5 mm más grande que la capa de matriz adhesiva, y lo más preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 3 mm más grande que la capa de matriz adhesiva. El uso de una capa de soporte de gran tamaño ayuda a prevenir que la matriz adhesiva se distorsione o se relaje durante los procesos de manipulación y envío.

55

Dicha capa de soporte de gran tamaño puede ayudar a prevenir el crecimiento de cristales, especialmente cuando los dispositivos están almacenados durante largos periodos de tiempo o cuando están expuestos a fluctuaciones de temperatura.

5 **[0026]** Adyacente a la capa de soporte existe una capa de matriz adhesiva que comprende una concentración supersaturada de al menos un principio activo disuelto y/o disperso en un material adhesivo.

**[0027]** El "material adhesivo" o "matriz adhesiva" (usados de forma indistinta) puede ser cualquier polímero o material polimérico biocompatible conocido en la técnica. El material de la matriz adhesiva se puede seleccionar  
10 entre siliconas, cauchos naturales y sintéticos, poliisobutileno ("PIB"), neoprenos, polibutadienos, poliisoprenos, polisiloxanos, adhesivos acrílicos que incluyen copolímeros acrílicos reticulados y no reticulados, adhesivos de acetato de vinilo, poliacrílicos, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, copolímeros de estireno-isopreno, poliuretanos, copolímeros de amida en bloque con poliéter ponderados con plastificante, copolímeros en bloques de estireno-caucho plastificado, y mezclas de los mismos.

15 **[0028]** El material de la matriz adhesiva también se puede seleccionar entre acrílicos adhesivos y adhesivos de poliacrilato comercializados por la marca Duro-Tak 80-1194, 80-1196, 80-1197, 2287, 2516 2852, 387-2051, 387-2052, 387-2054, 387-2287, 387-2353, 387-2510, 387-2516, 387-2620, 387-2825, 387-2070, 87-2074, 87-2097, 87-2100, 87-2154, 87-2194, 87-2196, 87-2852 y 87-2979 por National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, N.J., EE.UU. Otros acrílicos adhesivos adecuados incluyen los comercializados con la marca comercial Gelva--  
20 Multipolymer Solution GMS 737, 788, 263, 1151, 1159, 1430, 1753, 2450, 2465, 2480, 2495, 2497 y 2539 por Monsanto, St Louis, Mo. EE.UU.

**[0029]** Los adhesivos que contienen silicona sensibles a la presión están disponibles de Dow Corning bajo la  
25 marca comercial BIO-PSA® 7-4101, 7-4201, 7-4301, 7-4102, 7-4202, 7-4302, 7-4103, 7-4203, y 7-4303 y se pueden utilizar como un material de matriz adhesiva.

**[0030]** El material de matriz adhesiva está presente por lo general en la capa de matriz adhesiva en una  
30 cantidad comprendida en un intervalo de aproximadamente 50 % a aproximadamente 99 % en peso de la capa de matriz adhesiva, preferiblemente comprendida en un intervalo de aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 % en peso de la capa de matriz adhesiva.

**[0031]** El principio activo se disuelve o se dispersa en el interior de la matriz adhesiva y está presente  
35 sustancialmente en forma amorfa. Tal como se usa en el presente documento, los términos "principio activo" o "fármaco" (usados de forma indistinta) se utilizan para describir el principal ingrediente activo farmacéutico del dispositivo de administración transdérmica, que es un compuesto biológicamente activo o mezcla de compuestos que tenga un efecto terapéutico, profiláctico y/o fisiológico sobre el portador del dispositivo. Tal como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente" significa que cumple los criterios de manera tal que la persona  
40 experta en la materia entenderá que el beneficio a conseguir, o la condición o el valor de la propiedad deseado, se cumple.

**[0032]** El principio activo puede ser cualquier ingrediente activo farmacéutico que se pueda proporcionar en  
45 forma amorfa desde el interior de un dispositivo de administración transdérmica, con la condición de que el principio activo no sea terazosina o rotigotina.

**[0033]** Los ejemplos no limitantes de los principios activos incluyen sustancias antiinflamatorias, antagonistas  
50 del receptor opioide, anticolinérgicos, dilatadores coronarios, dilatadores cerebelares, vasodilatadores periféricos, bloqueantes alfa-adrenérgicos, antiinfectivos, psicotrópicos, antimaníacos, estimulantes, antihistaminas, decongestivos, sedantes gastrointestinales, fármacos antianginales, vasodilatadores, antiarrítmicos, fármacos antihipertensivos, vasoconstrictores, tratamientos contra la migraña, fármacos anticoagulantes y antitrombóticos, analgésicos, antipiréticos, hipnóticos, sedantes, antieméticos, antináuseas, anticonvulsivos, fármacos neuromusculares, agentes hiperglicemiantes e hipoglicemiantes, preparaciones tiroideas y antitiroideas, diuréticos, antiespasmódicos, antieméticos, relajantes uterinos, fármacos contra la obesidad, fármacos anabólicos, fármacos eritropoyéticos, antiasmáticos, broncodilatadores, expectorantes, mucolíticos, fármacos antiuricémicos, narcóticos,  
55 antidepresivos, agentes para tratamiento el alcoholismo o la dependencia y similares.

**[0034]** En algunos dispositivos descritos en el presente documento, el principio activo es oxibutinina. Tal como  
se usa en el presente documento, el término "oxibutinina" se utiliza para designar la oxibutinina, las sales, solvatos, e hidratos de oxibutinina, y los compuestos relacionados con la misma. En un dispositivo preferido, el principio activo

es oxibutinina en forma de base libre.

**[0035]** En otros dispositivos descritos en el presente documento, el principio activo es escopolamina. Tal como se usa en el presente documento, el término "escopolamina" se utiliza para designar la escopolamina, las sales, solvatos, e hidratos de escopolamina, y los compuestos derivados de la misma (incluyendo, pero sin limitación, butilescopolamina).

**[0036]** En otros dispositivos adicionales descritos en el presente documento, el principio activo es naltrexona. Tal como se usa en el presente documento, el término "naltrexona" se utiliza para designar la naltrexona, las sales, solvatos, e hidratos de naltrexona, y los compuestos relacionados con la misma.

**[0037]** En otros dispositivos adicionales descritos en el presente documento, el principio activo es un esteroide. Los ejemplos de esteroide útiles en el presente documento incluyen progesteronas tales como alilestrenol, anagestona, acetato de clomardinona, acetato de delmadinona, demegestona, desogestrel, 3-ceto desogestrel, dimetisterona, drospirenona, didrogesterona, etisterona, etinodiol, acetato de flurogestona, gestodeno, caproato de estonorona, 17-hidroxi-16-metileno- $\Delta$ -progesterona, 17. $\alpha$ . hidprogesterona, hidprogesterona, acetato de hidprogesterona, caproato de hidprogesterona, levonorgestrel, linestrenol, medrogestona, medroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melengestrol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgesterona, norgestimato, norgestrel, norgestriena, noretisterona, noretinodrel, norvinisterona, pentagestona, progesterona, promegestona, trengestona.

**[0038]** Otros ejemplos de esteroides incluyen: estrógenos tales como estrógenos no esteroideos tales como benzetrol, broparoestrol, clorotrianiseno, dienestrol, dietilstilboestrol, dipropionato de dietilstilboestrol, dimestrol, fosfestrol, hexoestrol, metalenestrilo y metestrol, y estrógenos esteroides tales como colpormon, hormonas estrogénicas conjugadas, equilenina, equilina, estradiol y sus ésteres (por ejemplo, benzoato, valerato, ciprionato, decanoato y acetato de estradiol), estriol, estrona, etinil estradiol, benzoato de estradiol, mestranol, moxestrol, mitatrienediol, quinestradiol, quinestrol.

**[0039]** Otros ejemplos adicionales de esteroides incluyen corticosteroides tales como betametasona, acetato de betametasona, cortisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, corticosterona, fluocinolona acetona, prednisolona, prednisona y triamcinolona; y andrógenos y agentes anabólicos tales como aldosterona, androsterona, testosterona y metiltestosterona.

**[0040]** Andrógenos tales como boldenona, cloxotestosterona, fluoximesterona, mestanolona, mesteronolona, 17-metiltestosterona, 17. $\alpha$ -metiltestosterona 3-ciclopentil enol éter, noretandrolona, normetandrona, oxandrolona, oximesterona, oximetolona, prasterona, estanolona, estanolozol, testosterona, tiomesterona.

**[0041]** Glucocorticoides tales como 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, flucoloronida, flumetasona, flunisolida, fluocinolona acetona, fluocinonida, flucortin butilo, fluocortolona, fluorometolona, fluperolona acetato, fluprednino acetato, fluprednisolona, flurandrenolida, fluticasona propionato, formocortal, halcinonida, halobetasol propionato, halometasona, halopredona acetato, hidrocortamate, hidrocortisona, loteprednol etabonato, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, mometasona furoato, parametasona, prednicarbatato, prednisolona, prednisolona 25-dietilaminoacetato, fosfato de prednisolona sódica, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, triamcinolona acetona, triamcinolona benetonida, triamcinolona hexacetona.

**[0042]** Los esteroides adicionales incluyen noregestrel, levonoregestrel, norelgestromin, y derivados de los mismos.

**[0043]** En realizaciones preferidas de los esteroides, los esteroides se han seleccionado entre estradiol, norelgestramina, y testosterona.

**[0044]** En otros dispositivos adicionales descritos en el presente documento, el principio activo es piroxicam. Tal como se usa en el presente documento, el término "piroxicam" se utiliza para designar piroxicam, las sales e hidratos de piroxicam, y los compuestos relacionados con la misma.

**[0045]** En otros dispositivos adicionales descritos en el presente documento, el principio activo es fentanilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "fentanilo" se utiliza para designar el fentanilo, las sales e hidratos de fentanilo, y los compuestos relacionados con la misma.

5 **[0046]** El principio activo está presente por lo general en una cantidad comprendida en un intervalo de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 50 % en peso de la capa de matriz adhesiva, preferiblemente de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % en peso de la capa de matriz adhesiva.

10 **[0047]** El principio activo está presente en concentración supersaturada en el interior de la matriz adhesiva. En un dispositivo, la concentración de principio activo está comprendida en un intervalo de aproximadamente 0,1 % a 10000 % por encima de la solubilidad del principio activo en la matriz adhesiva. En otro dispositivo, la concentración de principio activo está comprendida en un intervalo de aproximadamente 5 % a aproximadamente 5000 % por encima de la solubilidad del principio activo en la matriz adhesiva. En otro dispositivo adicional, la concentración de principio activo está comprendida en un intervalo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 1000 % por encima de la solubilidad del principio activo en la matriz adhesiva.

15 **[0048]** La cantidad de principio activo presente en forma amorfa en el interior del dispositivo es por lo general una cantidad comprendida entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 100 % en peso de la cantidad total del principio activo, preferiblemente comprendida en un intervalo de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 % en peso de la cantidad total del principio activo, y lo más preferiblemente comprendida en un intervalo de aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 % en peso de la cantidad total del principio activo.

20 **[0049]** La capa de matriz adhesiva puede contener uno o más aditivos seleccionados entre fijadores, potenciadores de la cohesión, potenciadores de la permeación, inhibidores del crecimiento de cristales, plastificantes, antioxidantes, potenciadores del flujo, potenciadores de la penetración, y/u otros aditivos o portadores farmacéuticamente aceptables. Los aditivos alimenticios están presentes en la composición por lo general en una cantidad comprendida en un intervalo de aproximadamente 1 % a aproximadamente 50 % en peso de la capa de matriz adhesiva, y preferiblemente comprendidos en un intervalo de aproximadamente 2 % a aproximadamente 25 % en peso de la capa de matriz adhesiva.

30 **[0050]** En algunos dispositivos, la capa de matriz adhesiva contiene uno o más fijadores. Tal como se usa en el presente documento, el término "fijador" se refiere a materiales diferentes del PIB que se añaden a los adhesivos para aumentar su fluencia o adherencia. Si se incluyen fijadores, estarán presentes por lo general en una cantidad comprendida en un intervalo de aproximadamente 1 % a aproximadamente 50 % en peso de la capa de matriz adhesiva, preferiblemente de aproximadamente 5 % a aproximadamente 40 % en peso de la capa de matriz adhesiva. Los fijadores están compuestos por lo general de materiales tales como resinas naturales, materiales resinosos, o auténticos materiales poliméricos sintéticos. Los ejemplos de fijadores incluyen ésteres de glicerol hidrogenados o parcialmente hidrogenados de rosina, politerpenos, polibutenos, o polisiloxanos.

35 **[0051]** En algunos dispositivos, la capa de matriz adhesiva contiene uno o más potenciadores de la cohesión. La adición de un potenciador de la cohesión en la matriz adhesiva aumenta el módulo de almacenamiento de la matriz adhesiva. Los potenciadores de la cohesión estarán presentes por lo general en una cantidad comprendida en un intervalo de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 25 % en peso de la capa de matriz adhesiva, preferiblemente de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 % en peso de la capa de matriz adhesiva. Los ejemplos de potenciadores de la cohesión incluyen dióxido de sílice coloidal, óxido de cinc, arcillas, bentonita, 45 polivinilpirrolidona ("PVP"), polivinilpirrolidona-co-acetato de vinilo, copolímeros Eudragit®, etilcelulosa o crospovidona.

50 **[0052]** En algunos dispositivos, la capa de matriz adhesiva contiene uno o más potenciadores del flujo como parte de la formulación del fármaco. Tal como se usa en el presente documento, el término "potenciador del flujo" se utiliza para describir un compuesto que ayuda a aumentar la permeabilidad de un fármaco a través de la piel en dirección hacia el torrente sanguíneo. Si se incluyen potenciadores de flujo, estarán presentes por lo general en una cantidad comprendida en un intervalo de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 40 % en peso de la capa de matriz adhesiva, preferiblemente de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % en peso de la capa de matriz adhesiva.

55 **[0053]** Los potenciadores de flujo incluyen dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), decilmetilsulfóxido (C.sub.10 MSO), monolaurato de polietilenglicol (PEGML), propilenglicol (PG), monolaurato de propilenglicol (PGML), butilenglicol, dipropilenglicol dietilenglicol, palmitato de propilo, palmitato de isopropilo, miristato de propilo, monoésteres de glicerol, monolaurato de glicerol (GML), monoéster de

propilenglicol, monoéster de polietilenglicol, laurato de metilo (ML), lactato de Laurilo (LL), miristato de isopropilo (IPM), terpenos tales como mentona, dioles C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, especialmente 1,2-butanodiol, lecitina, las azacicloheptan-2-onas 1-sustituidas, 1-n-dodecilciclazacicloheptan-2-ona, alcoholes C<sub>2</sub> a C<sub>18</sub>, triacetina, y similares. Los potenciadores de la permeación de aceite vegetal. tales como los descritos en la patente de los Estados Unidos N° 5.229.130, también se pueden utilizar. Entre dichos aceites se incluyen aceite de cártamo, aceite de algodón y aceite de maíz.

**[0054]** Adyacente a la capa de matriz adhesiva existe un revestimiento de separación. Los revestimientos de separación son bien conocidos en la técnica, y se pueden utilizar en los dispositivos dados a conocer en el presente documento. Los ejemplos de materiales de los que se puede componer el revestimiento de separación incluyen tereftalato de polietileno/silicona (es decir, polidimetil siloxano) ("PET/SI") tereftalato de polietileno/poliéster aluminizado revestido con silicona (es decir, polidimetil siloxano) ("PET/MET/SI") revestimientos de poliéster o poliuretano con un recubrimiento de silicona, revestimientos de poliéster o poliuretano con un recubrimiento de fluorosilicona, o revestimientos de poliéster o poliuretano con un recubrimiento de silicio.

**[0055]** Preferiblemente, el revestimiento de separación está compuesto de materiales que no estimulan sustancialmente la cristalización y están exentos de núcleos de cristalización. Dichos revestimientos de separación ayudan a conservar el fármaco amorfo en una matriz adhesiva. Los revestimientos de separación específicos incluyen Medirelease® 2249, Medirelease® 2226, Medirelease® 2500, 3M™ Scotchpak® 1020, 3M™ Scotchpack® 1022, 3M™ Scotchpak® 9741, 3M™ Scotchpak® 9742, 3M™ Scotchpak® 9744, CPFilms Inc. Clearsil® UV5A y CPFilms Inc., Clearsil® UV510, CPFilms Inc. Sil® UV5A y CPFilms Inc. Sil® UV510.

**[0056]** En algunos dispositivos, el revestimiento de separación puede tener el mismo tamaño que la capa de matriz adhesiva y/o puede tener el mismo tamaño que la capa de soporte. En otros dispositivos, el revestimiento de separación puede ser más grande que la capa de matriz adhesiva y/o puede ser más grande que la capa de soporte. En otros dispositivos adicionales, el revestimiento de separación puede estar comprendido entre aproximadamente 0,1 mm a al menos 20 mm más grande que el diámetro de una capa de soporte redonda o una capa de matriz adhesiva redonda, preferiblemente comprendida en un intervalo de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 10 mm más grande que la capa de soporte o la capa de matriz adhesiva, y lo más preferiblemente comprendida en un intervalo de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 5 mm más grande que la capa de soporte o la capa de matriz adhesiva. El revestimiento de separación también puede estar comprendido entre aproximadamente 0,1 mm a al menos 20 mm más grande que cada lado de una capa de soporte o una capa de matriz adhesiva rectangular o cuadrada, preferiblemente comprendida en un intervalo de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 10 mm más grande que la capa de soporte o la capa de matriz adhesiva, y lo más preferiblemente comprendida en un intervalo de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 5 mm más grande que la capa de soporte o la capa de matriz adhesiva.

**[0057]** El uso de un revestimiento de separación de gran tamaño ayuda a prevenir que la matriz adhesiva se distorsione o se relaje durante los procesos de manipulación y envío. Dicho revestimiento de separación de gran tamaño puede ayudar a prevenir el crecimiento de cristales, especialmente cuando los dispositivos de administración transdérmica están almacenados durante largos periodos de tiempo, están expuestos a fluctuaciones de temperatura, o están expuestos a tensiones por envío y/o movimiento. Por ejemplo, cuando una matriz adhesiva se estratifica entre una capa de soporte y un revestimiento de separación que tiene el mismo tamaño que la matriz adhesiva, acoplado con un endurecimiento térmico, se observa que el crecimiento de cristales comienza desde el borde del parche y progresa en dirección al centro. Sin embargo, cuando la misma se estratifica entre una capa de soporte y un revestimiento de separación que tiene un tamaño mucho mayor, acoplado con un endurecimiento térmico, no se observa el crecimiento de cristales incluso después de almacenar el parche durante dos meses, sometido a diez ciclos de congelación y descongelación en un ensayo de estabilidad, o sometido a observaciones repetidas al microscopio.

**[0058]** En un dispositivo, la matriz adhesiva se estratifica entre un revestimiento de separación de gran tamaño y una capa de soporte de gran tamaño. En otro dispositivo, la matriz adhesiva se estratifica entre un revestimiento de separación de gran tamaño y una capa de soporte que tiene el mismo tamaño que la capa de adhesivo. En otro dispositivo adicional, la matriz adhesiva se estratifica entre un revestimiento de separación de gran tamaño y una capa de soporte que tiene el mismo tamaño provista de una película superpuesta a la capa de soporte. Si se utiliza una película superpuesta, la película superpuesta puede ser del mismo material o de un material diferente que el revestimiento de separación.

**[0059]** La película superpuesta tiene de forma típica el mismo tamaño que el revestimiento de separación de gran tamaño, pero un tamaño más grande que el de la capa de soporte. La capa superpuesta puede ser de



aproximadamente 0,01 mm a al menos 20 mm más grande que el diámetro de una capa de soporte redonda o de cada dimensión de una capa de soporte rectangular o cuadrada. Además, la superposición recubre de forma típica el borde de la capa de soporte. Los ejemplos de películas de soporte incluyen 3M™ Scotchpak™1022, Medirelease®2249, y Medirelease® 2226.

5

**[0060]** El dispositivo de administración transdérmica puede incluir una o más capas adicionales. Una de estas capas adicionales es una capa de depósito. Preferiblemente, la capa de depósito está compuesta de materiales que están exentos de partículas que puedan actuar como semillas de cristalización. La capa de depósito puede contener uno o más principios activos y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables.

10

**[0061]** Por lo general, la capa de depósito es una capa colocada entre la película de soporte y una capa de membrana que regula la liberación del fármaco. En un ejemplo de ese tipo, la capa de depósito contiene una cantidad de principio activo que es superior a la cantidad de principio activo presente en una capa de matriz adhesiva (que está ubicada entre la capa de membrana y el revestimiento de separación). El principio o principios activos pueden estar en forma amorfa en la matriz adhesiva o en forma de gel en la capa de depósito. La capa que está en contacto con la piel puede no incluir principio activo o puede incluir al menos un principio activo en forma sustancialmente amorfa.

15

**[0062]** El dispositivo de administración transdérmica puede incluir también una capa de membrana que regula la liberación del fármaco. Dicha capa de membrana puede estar presente en el dispositivo de administración de fármaco bajo, y de forma típica inmediatamente adyacente a, la capa de depósito de fármaco, y por lo general la propia capa de depósito de fármaco y una capa de matriz adhesiva que fijan el dispositivo a la piel.

20

**[0063]** Los materiales representativos útiles para conformar las capas de membrana controlantes de la velocidad incluyen poliolefinas tales como polietileno y polipropileno, poliamidas, poliésteres, copolímeros de etileno-etacrilato, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de etileno-metilacetato de vinilo, copolímeros de etileno-etilacetato de vinilo, copolímeros de etileno-propilacetato de vinilo, poliisopreno, poliacrilonitrilo, copolímeros de etileno-propileno, copolímero de etileno-acetato de vinilo, y similares. Preferiblemente, la capa de membrana que regula la liberación de fármaco está compuesta de materiales que no estimulan sustancialmente la cristalización y están exentos de núcleos de cristalización.

25

**[0064]** La capa de membrana que regula la liberación de fármaco puede contener uno o más principios activos y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables.

**[0065]** La forma farmacéutica unitaria en forma de dispositivo de administración transdérmica se puede colocar en un envase adecuado para su almacenamiento y protección, tal como un papel, películas de polímero, y/o bolsitas de lámina metálica, hasta que sean aplicadas en un tratamiento transdérmico. El envase o la bolsa puede tener el mismo tamaño o un tamaño mayor que el revestimiento de separación o la película superpuesta en una o todas sus dimensiones. El envase o la bolsa puede estar comprendido en un intervalo de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 20 mm más grande que el revestimiento de separación y/o la película superpuesta, preferiblemente estar comprendido en un intervalo de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 10 mm más grande que el revestimiento de separación y/o la película superpuesta, lo más preferiblemente estar comprendido en un intervalo de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2 mm más grande que el revestimiento de separación y/o la película superpuesta. Un ajuste estrecho entre el parche y la bolsa evita el movimiento del parche en el interior de la bolsa y evita de esta forma que el borde adhesivo del parche se dañe durante los procedimientos de envío y manipulación.

30

35

**[0066]** Se dan a conocer dos procedimientos para preparar una matriz adhesiva que contiene al menos un principio activo que está supersaturado y presente en una forma amorfa. Un primer procedimiento comprende las siguientes etapas; en primer lugar, el principio activo y el polímero adhesivo se disuelven en un sistema disolvente de forma que se proporcione el principio activo en una disolución de matriz adhesiva a una concentración subsaturada (pero una vez que se ha eliminado el disolvente, el principio activo estará presente en concentración supersaturada en el interior de la matriz adhesiva seca); en segundo lugar, el principio activo subsaturado en la disolución de matriz adhesiva se moldea en al menos uno de un revestimiento de separación o una capa de soporte; en tercer lugar, el disolvente se elimina de la disolución de matriz adhesiva a una temperatura que está en, por debajo, o por encima del punto de fusión del principio activo para que forme de manera espontánea la concentración supersaturada de fármaco amorfo en la matriz adhesiva; y en cuarto lugar, el resto del revestimiento de despegado o capa de soporte se estratifica sobre el principio activo supersaturado en la matriz adhesiva, de forma que el principio activo supersaturado en la matriz adhesiva esté entre el revestimiento de despegado y la capa de soporte. El

40

45

50

55

principio activo puede ser cualquier ingrediente activo farmacéutico que se pueda incluir en forma amorfa desde el interior de un dispositivo de administración transdérmica, con la condición de que el principio activo no sea terazosina o rotigotina. En realizaciones preferidas, el fármaco se selecciona entre oxibutinina, piroxicam, fentanilo, naltrexona, escopolamina, o un esteroide.

5

**[0067]** En una versión de este primer procedimiento, el revestimiento de separación y/o las capas de soporte no estimulan la cristalización y están exentas de núcleos de cristalización. En otra versión de este primer procedimiento, el fármaco supersaturado en la matriz adhesiva contiene uno o más aditivos o portadores que están disueltos o no disueltos pero dispersos en forma de líquido o partículas sólida en la matriz adhesiva. La cantidad de disolvente necesario para este procedimiento está comprendido entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 200 % más que la cantidad de disolvente necesaria para solubilidad el fármaco y el adhesivo. El adhesivo se puede seleccionar entre disolventes orgánicos incluyendo pentanos, hexanos, heptanos, octanos, acetato de etilo, etanol, isopropanol, tolueno, xileno y mezclas de los mismos. Para el sistema adhesivo, si el tipo de disolvente presente en la disolución de matriz adhesiva tiene una solubilidad menor para el fármaco que por el adhesivo, se puede añadir un segundo disolvente tanto para el fármaco como para el adhesivo. La relación entre el primer disolvente y el segundo disolvente es la relación a la que tanto el adhesivo como el fármaco se pueden disolver completamente para formar una sola fase. La relación óptima entre la cantidad de cada uno de los dos disolventes necesarios para formar una disolución monofásica de adhesivo y fármaco varía de fármaco a fármaco y varía con la cantidad de fármaco utilizada.

20

**[0068]** Un segundo procedimiento para preparar una matriz adhesiva que contiene al menos un principio activo que está supersaturado y presente en una forma amorfa comprende las siguientes etapas: premezclar el principio activo y la matriz adhesiva en una concentración supersaturada; calentar la matriz adhesiva a una temperatura que permite que el principio activo se disuelva completamente en el adhesivo fundido, o fundirse y dispersarse finamente en la matriz adhesiva, para crear un fundido caliente; moldear el fundido caliente en al menos uno de un revestimiento de despegado o una capa de soporte; y estratificar el otro del revestimiento de despegado o la capa de soporte en el fundido caliente, de forma que el fundido caliente esté entre el revestimiento de despegado y la capa de soporte. A medida que el fundido caliente se enfría a temperatura ambiente, el fármaco amorfo en la matriz adhesiva se forma de manera espontánea, donde el fármaco sólido amorfo está finamente dispersado en la matriz adhesiva. El principio activo puede ser cualquier ingrediente activo farmacéutico que se pueda incluir en forma amorfa desde el interior de un dispositivo de administración transdérmica. En realizaciones preferidas, el fármaco se selecciona entre oxibutinina, piroxicam, fentanilo, naltrexona, escopolamina, o un esteroide.

**[0069]** En una versión de este primer procedimiento, el fundido caliente contiene uno o más aditivos o portadores que están disueltos o no disueltos pero dispersos en la matriz adhesiva.

**[0070]** En otra versión de este procedimiento, el revestimiento de separación y la capa de soporte no estimulan la cristalización y están exentas de núcleos de cristalización.

**[0071]** Las formas cristalinas de los fármacos son las formas termodinámicamente más estables. Como resultado, las moléculas de fármaco se autoorganizarán a sí mismas de una forma estructuralmente ordenada para formar cristales con la menor cantidad posible de energía. En condiciones termodinámicamente favorables, las formas amorfas de los fármacos o las formas cristalinas menos favorables se convertirán, eventualmente, en la forma cristalina más estable. Una manera en la que tiene lugar dicha cristalización o conversión es mediante la presencia de cristales de fármaco ya existentes, o de otras partículas sólidas (núcleos) presentes en la matriz adhesiva que proporcionan soporte a la formación del crecimiento cristalino. Este proceso se denomina siembra del cristal. De esta manera, para evitar la formación del crecimiento cristalino, se utilizan una capa de soporte y/o un revestimiento de separación que no estimulan la cristalización y están exentos de núcleos de cristalización. Se ha demostrado que dicha capa de soporte y/o dicho revestimiento de separación que no estimulan la cristalización evitan la formación y el crecimiento de cristales en un fármaco amorfo en una matriz adhesiva. Además, el uso de una capa de soporte de gran tamaño o un revestimiento de separación de gran tamaño en un parche puede evitar adicionalmente la cristalización de la forma amorfa. Así, el uso de un revestimiento de separación de gran tamaño o de una capa de soporte de gran tamaño del tipo citado ayuda a prevenir que el borde de la matriz adhesiva se distorsione o se relaje durante los procesos de manipulación y envío o cuando los dispositivos están almacenados durante largos periodos de tiempo o cuando están expuestos a fluctuaciones de temperatura.

**[0072]** Un fármaco sólido puede existir en una o más formas cristalinas y en forma amorfa. Las moléculas estructuralmente ordenadas forman cristales. De todas las posibles formas cristalinas, una forma cristalina es la forma termodinámicamente más estable de entre todas las formas cristalinas. La forma amorfa de un fármaco, sin

embargo, es metaestable, lo que significa que es termodinámicamente inestable. A diferencia de las formas cristalinas, las moléculas de un fármaco amorfo están estructuralmente organizadas en un orden aleatorio. En condiciones termodinámicamente favorables, las formas cristalinas menos favorables y la forma amorfa se convertirán, eventualmente, en la forma cristalina más estable. Precisamente, el plazo durante el cual un fármaco retiene su forma amorfa metaestable antes de iniciarse la cristalización depende de los ambientes interno y externo. Las condiciones exteriores favorables incluyen almacenar un producto farmacéutico amorfo a baja temperatura, por ejemplo, almacenar la forma amorfa del fármaco a una temperatura que no supere en más de 50°C su T<sub>g</sub>, y no perturbar la matriz que contiene el fármaco amorfo. Los entornos favorables internos que pueden ampliar la vida de la forma amorfa incluyen aquellos tipos de matrices adhesivas que pueden reducir el movimiento de las moléculas de fármaco amorfo mediante la formación de asociaciones hidrófobas y/o de enlaces de hidrógeno entre las moléculas de la matriz y las moléculas de fármaco.

**[0073]** Es deseable poder fundir o redissolver los núcleos de cristalización y restablecer la matriz adhesiva interna de un fármaco en forma amorfa en el caso de iniciarse la cristalización. De este modo, se proporciona un procedimiento para restablecer el entorno interno de una matriz adhesiva para la forma amorfa que comprende endurecer térmicamente un molde troquelado a una temperatura concreta durante un periodo de tiempo suficiente. La temperatura de endurecimiento se realiza a la temperatura del punto de fusión del principio activo hasta una temperatura de aproximadamente 20 °C superior a la del punto de fusión del principio activo. Preferiblemente, el endurecimiento térmico se realiza tras el corte con la matriz y tras el envasado, o tras el corte con la matriz y antes del envasado. Preferiblemente, el endurecimiento térmico se realiza antes de la formación de cualquier cristal o antes de que se forme una cantidad sustancial de cristales. Las fuentes de endurecimiento térmico incluyen el calentamiento en horno eléctrico y los haces infrarrojos.

**[0074]** Los siguientes ejemplos y los ejemplos de respaldo ilustran adicionalmente la invención y sus propiedades únicas. Estos ejemplos no están previstos para limitar la invención en forma alguna.

**[0075]** En los ejemplos de respaldo del 1 al 9, el principio activo es oxibutinina en forma de base libre. Su solubilidad en agua a pH 7,4 es de aproximadamente 15 mg/ml. En estos ejemplos de respaldo, la solubilidad de la oxibutinina en forma de base en el adhesivo seco Bio-PSA 7-4302 y en una mezcla del adhesivo seco Bio-PSA 7-4302 y dióxido de silicio coloidal (CSD) es inferior al 3 % en peso. Si la matriz adhesiva contiene un 2,5 % de palmitato de isopropilo como potenciador de la penetración, la solubilidad de la oxibutinina en forma de base sigue siendo de aproximadamente 3 %.

Tabla 1. Composiciones de matrices de adhesivo seco basadas en polisiloxano

Ejemplo de respaldo nº	Porcentaje en peso								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Base de oxibutinina	24,85	17,5	15	17,5	17,5	10	10	10	10
Bio-PSA 7-4302	69,65	77	0	77	79,5	84,5	87	86	85
Bio-PSA-4301	0	0	82,5	0	0	0	0	0	0
IPP	2,5	2,5	2,5	2,5	0	2,5	0	0	0
CSD	3	3	0	3	3	3	3	4	5
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100

IPP: palmitato de isopropilo. CSD: dióxido de silicio coloidal.

**[0076]** Ejemplo de respaldo 1. Preparación de fármaco cristalino en una matriz adhesiva de polisiloxano con un procedimiento que utiliza disolvente

**[0077]** En este ejemplo de respaldo, 42,84 gramos de Bio-PSA 7-4302 (adhesivo de polisiloxano sólido al 60 % disuelto el acetato de etilo), 7,00 gramos de oxibutinina en forma de base micronizada, 1,00 gramo de palmitato de isopropilo y 1,20 gramos de dióxido de silicio coloidal (CSD) se añadieron a un envase de vidrio. Tras someter el contenido a sonicación durante 1 minuto, el sólido se mezcló con una espátula de madera. El contenido se sometió a sonicación durante 9 minutos para solvatar el CSD y se agitó con un mezclador mecánico durante 3 minutos. Tras

someter el frasco de vidrio a un movimiento de giro durante toda la noche para eliminar el aire, se obtuvo una mezcla líquida, que contenía el CSD disperso y parte de los cristales no disueltos de la oxibutinina en forma de base. La mezcla se revistió con un revestimiento de despegado Scotchpak™ 1022 recubierto de fluoropolímero, se secó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y a 50 °C durante 90 minutos. Se estratificó una película de soporte de poliéster (Mediflex 1200, lado de poliéster suave) sobre el adhesivo seco. El estratificado era opaco inmediatamente después, y se fue aclarando paulatinamente, conteniendo cristales transparentes densos y finos. Los cristales se examinaron tanto a simple vista como al microscopio. Se fabricó un parche de tres capas mediante troquelado del estratificado. El fármaco en la matriz adhesiva se colocó entre una película de soporte y un revestimiento de despegado. La composición de la matriz de adhesivo seco se ha descrito en la Tabla 1. Como la concentración del fármaco en la matriz adhesiva era superior a su solubilidad (aproximadamente un 3 % en peso), el fármaco estaba saturado en la matriz adhesiva. De esta manera, la matriz adhesiva contenía tanto oxibutinina en forma de base disuelta como oxibutinina en forma de base no disuelta. En este ejemplo de respaldo, la oxibutinina en forma de base no disuelta estaba presente en forma cristalina dispersa en la matriz adhesiva. De este modo, el parche era un parche de fármaco cristalino en una matriz adhesiva. En el ejemplo de respaldo 1, los cristales de oxibutinina en forma de base no estaban totalmente disueltos en la mezcla. Por lo tanto, la mezcla contenía oxibutinina en forma de base disuelta como cristales de oxibutinina en forma de base no disuelta, es decir, la mezcla era una disolución saturada de oxibutinina en forma de base. Esto se llevó a cabo controlando la relación entre la oxibutinina en forma de base y el acetato de etilo. Los cristales de oxibutinina en forma de base no disuelta, que eran núcleos de cristalización, suscitaron una recristalización rápida de la oxibutinina en forma de base disuelta tras la eliminación del disolvente. Puesto que la temperatura de secado (50°C) era inferior al punto de fusión de los cristales de oxibutinina en forma de base, los cristales se arrastraron a la mezcla y los cristales formados durante el proceso de secado no se fundieron.

**[0078]** Ejemplo de respaldo 2. Preparación de fármaco cristalino en una matriz adhesiva de polisiloxano con un procedimiento que utiliza disolvente.

**[0079]** La composición de la matriz adhesiva en este ejemplo de soporte se ha descrito en la Tabla 1. El estratificado y el parche del ejemplo de respaldo 2 se prepararon de forma análoga al ejemplo de respaldo 1. El parche del ejemplo de respaldo 2 es un parche de fármaco cristalino en una matriz adhesiva.

**[0080]** Ejemplo de respaldo 3. Preparación de fármaco cristalino en una matriz adhesiva de polisiloxano con un procedimiento que utiliza disolvente

**[0081]** La matriz adhesiva de este ejemplo de respaldo se preparó de forma análoga al ejemplo de respaldo 1, salvo que el Bio-PSA 7-4302 fue sustituido por el Bio-PSA 7-4301. Bio-PSA 7-4301 es una disolución de un polisiloxano adhesivo en heptano. El polisiloxano del Bio-PSA-7-4301 es exactamente el mismo que el polisiloxano adhesivo del Bio-PSA7-4302. Como el heptano es un mal disolvente de la oxibutinina en forma de base, la mayor parte de los cristales de oxibutinina en forma de base no se disolvieron en la mezcla. Los cristales de oxibutinina en forma de base no disueltos sembraron la recristalización rápida de la oxibutinina en forma de base predisuelta. El parche obtenido era un parche de fármaco cristalino en una matriz adhesiva estratificada.

**[0082]** Ejemplo de respaldo 4. Procedimiento de preparación de fármaco amorfo en una matriz adhesiva de polisiloxano con un procedimiento que utiliza disolvente

**[0083]** En este ejemplo de respaldo, 89,53 gramos de Bio-PSA 7-4302 (adhesivo de polisiloxano sólido al 60,2 % disuelto el acetato de etilo), 12,25 gramos de oxibutinina en forma de base micronizada, 1,75 gramos de palmitato de isopropilo, 2,10 gramos de dióxido de silicio coloidal (CSD) y 10,73 gramos de acetato de etilo adicional, se añadieron a un recipiente de vidrio. Tras someter el contenido a sonicación durante 1 minuto, el contenido se mezcló con una espátula de madera. El contenido se sometió a sonicación durante 9 minutos adicional para solvatar el CSD y se agitó con un mezclador mecánico durante 3 minutos para disolver la totalidad de la oxibutinina en forma de base. Tras someter el frasco de vidrio a un movimiento de giro durante toda la noche para eliminar el aire, se obtuvo una mezcla líquida, que contenía el CSD disperso y los cristales no disueltos de la oxibutinina en forma de base. La mezcla se revistió con un revestimiento de despegado Scotchpak® 1022 recubierto de fluoropolímero, se secó a temperatura ambiente durante 4 minutos, y a 50 °C durante 90 minutos, o se secó a temperatura ambiente durante 4 minutos, a 40 °C durante 4 minutos, y a 85 °C durante 15 minutos. Se estratificó una película de soporte de poliéster (Mediflex 1200, lado de poliéster suave) sobre el adhesivo seco. El estratificado era opaco y estaba exento de cristales de oxibutinina inmediatamente tras su preparación, y siguió siendo opaco y exento de cristales de oxibutinina. Puesto que la mezcla no contenía cristales no disueltos de la oxibutinina en forma de base y puesto que el lado de contacto con el adhesivo de la película de soporte es un lado de poliéster que no estimula la cristalización,

y adicionalmente porque el lado recubierto de silicona del revestimiento de despegado (lado revestido de fluoropolímero liso) es un recubrimiento de silicona sobre poliéster que no suscita la cristalización, el estratificado obtenido estaba exento de cristales de oxibutinina en forma de base. Puesto que la concentración del fármaco en la matriz adhesiva era superior a su solubilidad (un 3 % en peso), el fármaco estaba supersaturado en la matriz adhesiva. De esta manera, la matriz adhesiva contenía tanto oxibutinina en forma de base disuelta como oxibutinina en forma de base no disuelta. En este ejemplo de respaldo, la oxibutinina en forma de base no disuelta estaba presente en forma amorfa dispersa en la matriz adhesiva. El estratificado es un estratificado de fármaco amorfo en una matriz adhesiva. La observación al microscopio indica que no había cristales presentes en la matriz adhesiva.

10 **[0084]** Ejemplos de respaldo del 5 al 9: Preparación de fármaco amorfo en una matriz adhesiva de polisiloxano con un procedimiento que utiliza disolvente

**[0085]** Los estratificados de los ejemplos de respaldo 5 a 9 se prepararon de forma análoga al ejemplo de respaldo 4. La matriz adhesiva se colocó entre el lado de poliéster liso del soporte de Mediflex® y el revestimiento de separación Scotchpak™ 1022. Los estratificados del ejemplo de respaldo 4 al ejemplo de respaldo 9 fueron opacos y estuvieron exentos de cristales.

Tabla 2. Composiciones de matrices de adhesivo seco basadas en PIB

Ejemplo de respaldo nº	Porcentaje en peso							
	10 <sup>1</sup>	11 <sup>1</sup>	12 <sup>1</sup>	13 <sup>2</sup>	14 <sup>3</sup>	15	16 <sup>3</sup>	17
Base de oxibutinina	17,5	17,5	17,5	23,81	19,08	17,5	14,80	17,5
PIB	31,59	31,14	30,68	50,00	32,95	38,75	37,77	45,5
Polibuteno	37,91	37,36	36,82	21,43	37,90	38,75	44,14	0
1,3-butilenglicol	3	3	3	1,90	0,92	0	0	0
Dipropilenglicol	5	0	5	2,86	0,97	0	0	0
Propilenglicol	0	6	2	0	0	0	0	32
Aceite mineral	0	0	0	0	0	0	0	32
CSD	5	5	5	0	8,18	5	3,20	5
Total	100	100	100	100	100	100	100	100

<sup>1</sup>En las condiciones de secado descritas en el texto para los ejemplos de respaldo del 10 al 12, 40 % a 50 % de 1,3-butileno, 40 % a 50 % de dipropilenglicol, y 40 % a 50 % de propilenglicol se perdieron tal como se indicó mediante el análisis por CG de los estratificados secos.

<sup>2</sup>En las condiciones de secado descritas en el texto para el ejemplo de respaldo 3, 50 % a 60 % de 1,3-butileno, y 40 % a 60 % de dipropilenglicol se perdieron tal como se indicó mediante el análisis por CG de los estratificados secos.

<sup>3</sup>La cantidad de 1,3-butileno, y la cantidad de dipropilenglicol presente en los estratificados secos fueron las cantidades reales obtenidas por CG.

20 **[0086]** Ejemplo de respaldo 10: Preparación de fármaco cristalino en una matriz adhesiva de PIB con un procedimiento que utiliza disolvente.

**[0087]** En este ejemplo de respaldo, 49,95 gramos de disolución de poliisobuteno (25,3 % de poliisobuteno disuelto en heptano, la relación entre el poliisobuteno de alto peso molecular ("HMW") con un peso molecular promedio de 1.200.000 al poliisobuteno de bajo peso molecular ("LMW") con un peso molecular promedio de 350.000 es 55/45) y 15,16 gramos de polibuteno, 1,20 gramos de 1,3-butenoglicol y 2,00 gramos de dipropilenglicol se añadieron a un envase. 2,00 gramos de dióxido de silicio coloidal se añadieron con agitación. Se añadieron 7,00 gramos de oxibutinina en forma de base micronizada y 36,98 gramos adicionales de heptano. Tras combinar la mezcla, el frasco de vidrio a se sometió a un movimiento de giro durante toda la noche para eliminar el aire. Se obtuvo una mezcla líquida, que contenía el CSD disperso y los cristales no disueltos de la oxibutinina en forma de

base La mezcla se revistió con un revestimiento de despegado recubierto de silicona, se secó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y a 500 °C durante 90 minutos. Se estratificó una película de soporte de poliéster (Mediflex® 1200, lado de poliéster suave) sobre el adhesivo seco. El estratificado era transparente inmediatamente después de su preparación, y se fue volviendo opaco conteniendo cristales densos y finos. Los cristales se examinaron a simple vista y al microscopio. Se fabricó un parche de tres capas mediante troquelado del estratificado. El fármaco en la matriz adhesiva se colocó entre una película de soporte y un revestimiento de despegado. La composición de la matriz de adhesivo seco se ha descrito en la Tabla 2. Puesto que la concentración del fármaco en la matriz adhesiva era superior a su solubilidad (un 3 % en peso), el fármaco estaba supersaturado en la matriz adhesiva. De esta manera, la matriz adhesiva de PIB contenía tanto oxibutinina en forma de base disuelta como oxibutinina en forma de base no disuelta. En este ejemplo de respaldo, la oxibutinina en forma de base no disuelta estaba presente en forma cristalina dispersa en la matriz de PIB. El parche era un parche de fármaco cristalino en una matriz adhesiva. En el ejemplo de respaldo 10, los cristales de oxibutinina en forma de base no estaban totalmente disueltos en la mezcla que contenía heptano, en el que la oxibutinina en forma de base tiene una solubilidad baja. Por lo tanto, la mezcla contenía oxibutinina en forma de base disuelta como cristales de oxibutinina en forma de base no disuelta, es decir, la mezcla era una disolución saturada de oxibutinina en forma de base. Los cristales de oxibutinina en forma de base no disuelta, que eran semillas de cristalización, suscitaron una recristalización rápida de la oxibutinina en forma de base disuelta tras la eliminación del disolvente. Puesto que la temperatura de secado (500 °C) era inferior al punto de fusión de los cristales de oxibutinina en forma de base, los cristales se arrastraron a la mezcla y los cristales formados durante el proceso de secado no se fundieron.

20 **[0088]** Ejemplos de respaldo 11 y 12: Preparación de fármaco cristalino en una matriz adhesiva de PIB con un procedimiento que utiliza disolvente.

25 **[0089]** Las matrices adhesivas de los ejemplos de respaldo 11 y 12 se prepararon de forma análoga al ejemplo de respaldo 10. Las composiciones de las matrices de los ejemplos de respaldo 11 y 12 se han descrito en la Tabla 2.

30 **[0090]** Ejemplo de respaldo 13: Cristalización del fármaco disuelto en la matriz adhesiva mediante calentamiento.

35 **[0091]** El estratificado de este ejemplo se preparó de forma análoga al estratificado del ejemplo de respaldo 10. Tras revestir el adhesivo en el revestimiento de despegado Medirelease® 2249, la matriz adhesiva que contenía cristales no disueltos de la oxibutinina en forma de base se secaron a temperatura ambiente durante 5 minutos, y durante 12 minutos a 85°C. Se estratificó una película de soporte lisa de Mediflex® 1200 sobre el adhesivo. El estratificado era transparente y estaba exento de cristales al principio, pero se formaron cristales densos un mes después de su preparación. Esto indica que el fármaco no se disolvió completamente en la mezcla de adhesivo húmedo, calentar a una temperatura incluso superior al punto de fusión del fármaco no consiguió dispersar de forma uniforme las moléculas de fármaco en forma de partículas finas en una matriz adhesiva ni formar un fármaco amorfo estable en una matriz adhesiva.

40 **[0092]** Ejemplo de respaldo 14: Preparación de fármaco amorfo en matrices adhesivas de poliisobuteno con un procedimiento que utiliza disolvente

45 **[0093]** En este ejemplo de respaldo, 119,02 gramos de poliisobuteno (25 % de poliisobuteno disuelto en heptano, la relación entre el poliisobuteno de alto peso molecular con un peso molecular promedio ("MW") de 1.200.000 al poliisobuteno de bajo peso molecular con un MW promedio de 350.000 es 55/45), 34,77 gramos de polibuteno, 6,00 gramos de 1,3-butenoglicol y 4,00 gramos de dipropilenglicol se añadieron a un envase. 7,50 gramos de dióxido de silicio coloidal se añadieron con agitación. Se añadieron 17,50 gramos de oxibutinina en forma de base micronizada y 96,59 gramos de acetato de etilo y 27,12 gramos adicionales de heptano. Después de mezclar y de someter el frasco de vidrio a un movimiento de giro durante toda la noche para eliminar el aire atrapado, se obtuvo una mezcla líquida, que contenía el CSD disperso y los cristales no disueltos de la oxibutinina en forma de base. La mezcla se revistió con un revestimiento de despegado recubierto de silicona Medirelease® 2249, se secó a temperatura ambiente durante 4 minutos, y a 50 °C durante 90 minutos; o a temperatura ambiente durante 4 minutos, a 85 °C durante 15 minutos, y a 400 °C durante 4 minutos. Se estratificó una película de soporte de poliéster (Mediflex® 1200, lado de poliéster suave) sobre el adhesivo seco. El estratificado era transparente y estaba exento de cristales de oxibutinina inmediatamente tras su preparación, y siguió siendo transparente y exento de cristales de oxibutinina. Puesto que la mezcla no contenía cristales no disueltos de la oxibutinina en forma de base, tras la eliminación del disolvente no había semillas de cristalización, y puesto que el lado de contacto con el adhesivo de la película de soporte (lado de poliéster liso) y el lado de contacto adhesivo del revestimiento de

despegado (lado revestido de silicona lisa) no suscitan la cristalización, el estratificado obtenido estaba exento de cristales de oxibutinina en forma de base. Puesto que la concentración del fármaco en la matriz adhesiva era superior a su solubilidad (un 3 % en peso), el fármaco estaba supersaturado en la matriz adhesiva. De esta manera, la matriz adhesiva de PIB contenía tanto oxibutinina en forma de base disuelta como oxibutinina en forma de base no disuelta. En este ejemplo de respaldo, la oxibutinina en forma de base no disuelta estaba presente en forma amorfa en la matriz de PIB. El estratificado es un estratificado de fármaco amorgo en una matriz adhesiva. La observación al microscopio indica que no había cristales presentes en la matriz adhesiva.

**[0094]** Los ejemplos de respaldo 15 y 17 se prepararon de forma análoga al ejemplo de respaldo 14. En dichos ejemplos, el estratificado es un fármaco amorfo en una matriz adhesiva.

**[0095]** Ejemplo de respaldo 16: Procedimiento de preparación de fármaco amorfo en una matriz adhesiva de PIB con un procedimiento que utiliza la extrusión de fundido en caliente

**[0096]** En este ejemplo de soporte, la matriz adhesiva se preparó mediante un procedimiento de extrusión de fundido en caliente. La temperatura de extrusión fue de 1100 °C, a la cual tanto el PIB, como el polibuteno y la oxibutinina en forma de base se fundieron. CSD y los glicoles se dispersaron en el adhesivo. La totalidad de la oxibutinina en forma de base se disolvió o se dispersó en la matriz adhesiva a nivel molecular a la temperatura de extrusión. Se extruyó una película fina de la matriz sobre un revestimiento de despegado liso y se estratificó con un revestimiento de despegado liso.

**[0097]** El estratificado obtenido en el Ejemplo de respaldo 16 era transparente y estaba exento de cristales de oxibutinina en forma de base, y siguió siendo transparente y exento de cristales de oxibutinina en forma de base. Puesto que la concentración del fármaco en la matriz adhesiva era superior a su solubilidad (un 3 % en peso), el fármaco estaba supersaturado en la matriz adhesiva. De esta manera, la matriz adhesiva de PIB contenía tanto oxibutinina en forma de base disuelta como oxibutinina en forma de base no disuelta. En este ejemplo de respaldo, la oxibutinina en forma de base no disuelta estaba presente en forma amorfa dispersa en la matriz de PIB. El estratificado es un estratificado de fármaco amorgo en una matriz adhesiva. La observación al microscopio indica que no había cristales presentes en la matriz adhesiva.

30

**[0098]** Datos del flujo in vitro

**[0099]** Los estudios de flujo in vitro se prepararon con células de Franz y epidermis de cadáver humano en incubadoras a 32°C. La oxibutinina en forma de base penetró a través de la piel en la fase de receptor en diferentes puntos temporales hasta 96 horas. El análisis se llevó a cabo mediante HPLC. Cada estudio consistió en pieles de diferentes donantes y 4 réplicas por donante.

35

**[0100]** Los resultados del flujo acumulado al cabo de 96 horas a través de la epidermis de cadáver humano se describe en la Tabla 3. El flujo de la oxibutinina en forma de base amorfa en matrices adhesivas es de aproximadamente 250 % a aproximadamente 600 % veces mayor que el flujo de oxibutinina en forma de base cristalina en matrices adhesivas.

40

Tabla 3. Flujo acumulado en la piel (epidermis de cadáver humano) al cabo de 96 horas

	Forma del fármaco	Punto temporal inicial. Flujo acumulado en la piel $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Después de 3 meses a 40°C Flujo acumulado en la piel, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
Ejemplo de respaldo 18	Fármaco cristalino en adhesivo de polisiloxano, análogo al del Ejemplo de respaldo nº 1	78 <sup>1</sup>	-
Ejemplo de respaldo 19	Fármaco amorfo en adhesivo de polisiloxano, análogo al del Ejemplo de respaldo nº 4	210 <sup>1</sup>	-
Ejemplo de respaldo 20	Fármaco amorfo en adhesivo de polisiloxano, análogo al nº 5	213 <sup>2</sup>	218 <sup>1</sup>
Ejemplo de respaldo 21	Fármaco amorfo en adhesivo de polisiloxano, análogo al del Ejemplo de respaldo nº 6	203 <sup>1</sup>	-
Ejemplo de respaldo 22	Fármaco amorfo en adhesivo de polisiloxano, análogo al del Ejemplo de respaldo nº 7	212 <sup>3</sup>	219 <sup>1</sup>
Ejemplo de respaldo 23	Fármaco cristalino en adhesivo de PIB, análogo al del Ejemplo de respaldo nº 10	61 <sup>1</sup>	-
Ejemplo de respaldo 24	Fármaco cristalino en adhesivo de PIB, análogo al del Ejemplo de respaldo nº 11	57 <sup>1</sup>	-
Ejemplo de respaldo 25	Fármaco cristalino en adhesivo de PIB, análogo al del Ejemplo de respaldo nº 12	35 <sup>1</sup>	-
Ejemplo de respaldo 26	Fármaco amorfo en adhesivo de PIB análogo al del Ejemplo de respaldo nº 14	199 <sup>1</sup>	-
Ejemplo de respaldo 27	Fármaco amorfo en adhesivo de PIB análogo al del Ejemplo de respaldo nº 16	179 <sup>1</sup>	198 <sup>1</sup>
Ejemplo de respaldo 28	Fármaco amorfo en adhesivo de PIB/aceite mineral adhesivo análogo al del Ejemplo de respaldo	246 <sup>1</sup>	-



Tabla 4. Lisura calculada mediante el densiómetro automático Gurley 4340

Película de soporte	Lado interno		Lado externo	
	Lisura (lisura Gurley normalizada en segundos)	Química	Lisura (lisura Gurley normalizada en segundos)	Química
Mediflex® 1000	13360	LLDPE/LDPE	13397	LLDPE/LDPE
3M Cotran™ 9722	21620	Polioléfina	12555	poliolefina
Mediflex® 1201	7240	PET	17871	PE/9 % EVA
Mediflex® 1200	20719	PET	14245	PE/9 %EVA
Dow Chemical BLF 2050	16783	EVA/Olefina	17620	EVA/Olefina

**[0101]** La Tabla 4 incluye los datos de la lisura de la película de soporte medida con un densiómetro Gurley 4340. La Tabla 4 también indica las diferentes composiciones químicas de las diferentes superficies de película de soporte. Los inventores de la presente invención han descubierto que la oxibutinina en forma de base amorfa en matrices adhesivas de silicona no cristalizan si la matriz se introduce entre un lado de poliéster Mediflex® 1200 más liso y un Scotchpak™ 1022. Sin embargo, se formaron cristales si la misma oxibutinina en forma de base amorfa en una matriz adhesiva estaba introducida en un copolímero más rugoso de poliolefina Mediflex® 1000 /EVA y Scotchpak™ 1022.

Tabla 5: Efecto de las superficies de la película de soporte sobre la cristalización de oxibutinina en forma de base amorfa en una matriz adhesiva

Ejemplo	Composición de matriz adhesiva análoga en	Película de soporte	Revestimiento de despegado	Oxibutinina en forma de base amorfa en un adhesivo entre el soporte y el despegado en un estratificado
Ejemplo de respaldo 29	Ejemplo de respaldo 4	Mediflex® 1200, lado de poliéster brillante, liso	Lado de fluoropolímero Scotchpak™ 1022, liso	Exento de cristales
Ejemplo de respaldo 30	Ejemplo de respaldo 5	Mediflex® 1200, lado de poliéster brillante, liso	Lado de fluoropolímero Scotchpak™ 1022, liso	Exento de cristales
Ejemplo de respaldo 31	Ejemplo de respaldo 6	Mediflex® 1200, lado de poliéster brillante, liso	Lado de fluoropolímero Scotchpak™ 1022, liso	Exento de cristales
Ejemplo de respaldo 32	Ejemplo de respaldo 7	Mediflex® 1200, lado de poliéster brillante, liso	Lado de fluoropolímero Scotchpak™ 1022, liso	Exento de cristales
Ejemplo de respaldo 33	Ejemplo de respaldo 5	Poliéster Dupont de tipo S, liso	Lado de fluoropolímero Scotchpak™ 1022, liso	Exento de cristales
Ejemplo de respaldo 34	Ejemplo de respaldo 7	Poliéster Dupont de tipo S, liso	Lado de fluoropolímero Scotchpak™ 1022, liso	Exento de cristales

ES 2 436 290 T3

Ejemplo	Composición de matriz adhesiva análoga en	Película de soporte	Revestimiento de despegado	Oxibutinina en forma de base amorfa en un adhesivo entre el soporte y el despegado en un estratificado
Ejemplo de respaldo 35	Ejemplo de respaldo 5	Mediflex® 1200, Lado EVA mate, rugoso	Lado de fluoropolímero Scotchpak™ 1022, liso	Cristales formados en aproximadamente una semana
Ejemplo de respaldo 36	Ejemplo de respaldo 7	Mediflex® 1200, Lado EVA mate, rugoso	Lado de fluoropolímero Scotchpak™ 1022, liso	Cristales formados en aproximadamente una semana
Ejemplo de respaldo 37	Ejemplo de respaldo 7	Mediflex® 1000, lado de polietileno brillante, más liso que el otro lado mate	Lado de fluoropolímero Scotchpak™ 1022, liso	Cristales formados en aproximadamente dos semanas
Ejemplo de respaldo 38	Ejemplo de respaldo 7	Mediflex® 1000, lado de polietileno mate, más rugoso que el otro lado	Lado de fluoropolímero Scotchpak™ 1022, liso	Cristales formados en aproximadamente dos semanas
Ejemplo de respaldo 39	Ejemplo de respaldo 8	Cotran™ 9722 tan liso como el lado de poliéster de Mediflex® 1200	Lado de fluoropolímero Scotchpak™ 1022, liso	Cristales formados en aproximadamente dos semanas
Ejemplo de respaldo 40	Ejemplo de respaldo 8	Mediflex® 1201, más rugoso que Mediflex® 1200	Lado de fluoropolímero Scotchpak™ 1022,	Exento de cristales
Ejemplo de respaldo 41	Ejemplo de respaldo 8	Mediflex® 1200, muy arrugado a mano	Lado de fluoropolímero Scotchpak™ 1022,	Exento de cristales
Ejemplo de respaldo 42	Ejemplo de respaldo 7	Dow BLF 2050	Lado de fluoropolímero Scotchpak™ 1022	Exento de cristales
Ejemplo de respaldo	Ejemplo de respaldo 8	Membrana de silicona Dow Corning 7-4107	Lado de fluoropolímero Scotchpak™ 1022,	Exento de cristales
Ejemplo de respaldo 44	Ejemplo de respaldo 8	Revestimiento de silicona Dow Corning sobre Mediflex® 1000	Lado de fluoropolímero Scotchpak™ 1022,	Exento de cristales
Ejemplo de respaldo 45	Ejemplo de respaldo 8	Capa placebo de silicona 7-4302/CSD sobre Mediflex® 1000	Lado de fluoropolímero Scotchpak™ 1022,	Exento de cristales
Ejemplo de respaldo 46	Ejemplo de respaldo 14	Lado de poliéster de Mediflex® 1200	Medirelease® 2249	Exento de cristales
Ejemplo de respaldo 47	Ejemplo de respaldo 16	Mediflex® 1000	Medirelease® 2249	Cristales formados en aproximadamente dos semanas

**[0102]** La Tabla 5 incluye datos que indican que la composición química de la superficie de un revestimiento o película afecta la cristalización. No importa lo rugosa que sea la película de soporte de poliéster (Mediflex® 1200 y Mediflex® 1201), la cristalización no se producirá en fármacos amorfos insertados en matrices adhesivas introducidas entre una película de soporte de poliéster y un revestimiento de despegado Scotchpak™ 1022. Sin embargo, no importa lo lisa que sea la película de poliolefina o las películas de soporte de polietileno éster (Mediflex® 1000 and 3M Cotran™ 9722), se formaron cristales en la oxibutinina en forma de base amorfa en una matriz adhesiva introducida entre una película de soporte de poliolefina y un revestimiento de despegado Scotchpak™ 1022. De este modo, los resultados de las pruebas indican que las películas de soporte de poliéster no tienen los núcleos o partículas seminales adecuadas para iniciar la cristalización de la oxibutinina en forma de base. Las películas de soporte de poliolefina y de copolímero de olefina / bajo contenido en EVA, sin embargo, tienen los núcleos adecuados para iniciar la cristalización de la oxibutinina.

**[0103]** Además, la cristalización no se produce cuando la misma oxibutinina en forma de base amorfa en una matriz adhesiva de silicona estaba estratificada entre un revestimiento de despegado recubierto de fluoropolímero (tal como Scotchpak™ 1022) y una película de soporte no de poliolefina (tal como una película de poliéster Dupont de tipo S), una película de soporte de poliolefina revestida con silicona, o una capa de placebo Bio-PSA 7-4302/dióxido de silicio coloidal.

**[0104]** De igual forma, la cristalización de la oxibutinina en forma de base se produce cuando una oxibutinina en forma de base amorfa en una matriz adhesiva de PIB estaba estratificada entre un revestimiento de despegado de silicona y una película de soporte tal como Mediflex® 1000 y el lado de olefina/EVA de Mediflex 1200. Pero la cristalización no se produce cuando la misma oxibutinina en forma de base amorfa en una matriz adhesiva de PIB estaba estratificada entre un revestimiento de despegado recubierto de silicona y una película de soporte de poliéster tal como el lado de poliéster de Mediflex® 1200.

Tabla 6. Efecto de parches troquelados endurecidos térmicamente sobre la estabilidad de formas amorfas oxibutinina en forma de base en matrices de polisiloxano (todos los parches usaron soportes con el lado de poliéster liso de Mediflex® 1200 y revestimiento de despegado Scotchpak® 1022)

30

Ejemplo n°	Composición de matriz análoga a la del	Tamaño del revestimiento de despegado	Endurecimiento térmico a 85°C durante 15 min	1 Mes <sup>1</sup> a 20°C o 40°C	3 Mes <sup>2</sup> a 20°C o 40°C	Tras 10 ciclos de congelación y descongelación en un ensayo de estabilidad
Ejemplo comparativo 1	Ejemplo de respaldo 5	Mismo tamaño que la capa de matriz adhesiva Sin despegado del revestimiento de despegado, sin perforación posterior	No	Se observaron cristales en el borde del parche	más cristales observados que en 1 mes	Se observaron cristales en el borde del parche
Ejemplo 1	Ejemplo de respaldo 5	Mismo tamaño que la capa de matriz adhesiva Sin despegado del revestimiento de despegado, sin perforaciones posteriores	Sí	No se observaron cristales	No se observaron cristales en parches de bolsas abiertas recientemente. Pero se observaron cristales en parches de bolsas abiertas en meses anteriores.	No se observaron cristales

Ejemplo comparativo 2	Ejemplo de respaldo 5	Revestimiento despegado y sustituido por un revestimiento de gran tamaño	No	Cristales formados tanto en el borde y aleatoriamente en el centro del parche	-	Cristales formados tanto en el borde y aleatoriamente en el centro del parche
Ejemplo 2	Ejemplo de respaldo 5	Revestimiento despegado y sustituido por un revestimiento de gran tamaño, con o sin perforaciones en la parte posterior	Sí	No se observaron cristales	No se observaron cristales	No se observaron cristales
Ejemplo comparativo 3	Ejemplo de respaldo 7	Mismo tamaño que la capa de matriz adhesiva Sin despegado del revestimiento de despegado, sin perforación posterior	No	Se observaron cristales en el borde del parche	Más cristales observados que en el mes 1	Se observaron cristales en el borde del parche
Ejemplo 3	Ejemplo de respaldo 7	Mismo tamaño que la capa de matriz adhesiva Sin despegado del revestimiento de despegado, sin perforación posterior	Sí	No se observaron cristales	No se observaron cristales en parches de bolsas abiertas recientemente. Pero se observaron cristales en parches de bolsas abiertas en meses anteriores	No se observaron cristales
Ejemplo comparativo 4	Ejemplo de respaldo 7	Revestimiento despegado y sustituido por un revestimiento de gran tamaño	No	Cristales formados tanto en el borde y aleatoriamente en el centro del parche	-	Cristales observados tanto en el borde como en el centro del parche
Ejemplo 4	Ejemplo de respaldo 7	Revestimiento despegado y sustituido por un revestimiento de gran tamaño, con o sin perforaciones en la parte posterior	Sí	No se observaron cristales	No se observaron cristales	No se observaron cristales
<sup>1</sup> Un mes después, los parches se troquelaron y embolsaron y almacenaron a 22°C y 40°C. <sup>2</sup> Tres meses después, los parches se troquelaron y embolsaron y almacenaron a 22°C y 40°C.						

**[0105]** Como se muestra en las Tablas 6 y 7, se ha descubierto que el troquelado desestabiliza la forma amorfa de la oxibutinina en forma de base en una matriz adhesiva. De este modo, la cristalización se produce en el borde del parche y progresa en dirección al centro. También se ha descubierto que la deslaminación (despegado del 5 revestimiento de despegado y su sustitución por el mismo revestimiento de despegado o por otro trozo de

revestimiento de despegado) desestabiliza la forma amorfa de la oxibutinina en forma de base en una matriz adhesiva. De esta manera, se formaron cristales en aproximadamente un 5 % del área del parche en un plazo aproximado de tres semanas. Además, se formaron cristales de forma aleatoria en el parche deslaminado. La cantidad de cristales y la velocidad de cristalización eran dependientes de la fuerza de despegado.

5

**[0106]** También se ha descubierto que los parches troquelados endurecidos térmicamente, con o sin perforaciones en la parte posterior y con o sin deslaminación vuelve a estabilizar la forma amorfa de la oxibutinina en forma de base en matrices adhesivas y evita que el fármaco amorfo cristalice.

- 10 **[0107]** En las Tablas 6 y 7, la estabilidad de los parches endurecidos térmicamente se comparó con la estabilidad de los parches con un revestimiento de despegado extragrande que no se habían endurecido térmicamente. Se descubrió que endurecer térmicamente a una temperatura superior al punto de fusión de la oxibutinina en forma de base (aproximadamente 56°C) durante 15 minutos, restablecía la forma amorfa de la oxibutinina en forma de base en una matriz adhesiva. De esta manera, no se observó crecimiento cristalino incluso después de que los parches tratados térmicamente se envejecieran durante 3 meses a temperatura ambiente o a 40 °C para las matrices adhesivas basadas en polisiloxano.

- 20 **[0108]** Cuando se compara la estabilidad de los parches endurecidos térmicamente en los que el revestimiento de despegado tiene el mismo tamaño que la capa adhesiva, se descubrió que no se observaron cristales en los parches recientemente extraídos de sus bolsas en cada uno de los puntos temporales (1, 2, 3, 6, 8 meses) tras observación al microscopio. Sin embargo, se observaron cristales en parches que fueron extraídos de sus bolsas en puntos temporales anteriores debido a que el borde adhesivo estuvo en contacto con la bolsa y el proceso de retirar el parche de la bolsa dañó el borde del adhesivo. De este modo, un daño en el borde del adhesivo inicia la cristalización. Sin embargo, el uso de un revestimiento de separación de gran tamaño en contacto con la capa de adhesivo evita que el borde del adhesivo entre en contacto con la bolsa. Además, cuando se utiliza un revestimiento de separación de gran tamaño combinado con el endurecimiento térmico, se evitó la cristalización durante el proceso de manipulación. Además, la formación de cristales en parches endurecidos térmicamente no se produjo tras 10 ciclos de congelación y descongelación. Estos resultados indican que la forma amorfa de la oxibutinina en forma de base en una matriz adhesiva en un estratificado no troquelado es estable durante un periodo de tiempo suficiente. Los resultados indican también que la forma amorfa de la oxibutinina en forma de base en una matriz adhesiva en un estratificado troquelado endurecido térmicamente, con o sin perforaciones en la parte posterior y con o sin deslaminación, es estable durante un periodo de tiempo suficiente.

35 Tabla 7. Efecto de parches troquelados endurecidos térmicamente sobre la estabilidad de formas amorfas de oxibutinina en forma de base en matrices de PIB (soportes de Mediflex® 1200 y revestimiento de despegado Medirelease® 2249)

	Composición de la matriz	Tamaño del revestimiento de despegado	Endurecimiento térmico a 85°C durante 15 min	1 Mes <sup>1</sup> a 20°C o 40°C	3 Mes <sup>2</sup> a 20°C o 40°C	Tras 4 ciclos de congelación y descongelación en un ensayo de
Ejemplo comparativo 5	Ejemplo de respaldo 12	Mismo tamaño que la capa de matriz adhesiva Sin despegado del revestimiento de despegado	No	Se observaron cristales en el borde del parche	Más cristales observados	cristales observados
Ejemplo 5	Ejemplo de respaldo 12	Revestimiento original sustituido por un revestimiento de gran tamaño	Sí	No se observaron cristales	No se observaron cristales	No se observaron cristales
Ejemplo comparativo 6	Ejemplo de respaldo 14	Mismo tamaño que la capa de matriz adhesiva Sin despegado del revestimiento de despegado	No	Se observaron cristales en el borde del parche	Más cristales observados	Cristales observados

**[0109]** Se llevó a cabo un análisis al microscopio con luz polarizada en un equipo Olympus BX51. La calorimetría de barrido diferencial ("DSC") y la DSC modulada se llevaron a cabo en un instrumento A Q-1000 DSC, y se utilizaron para caracterizar la oxibutinina en forma de base amorfa en una matriz adhesiva, y para determinar si había cristales presentes en los estratificados y en los parches.

**[0110]** La DSC del polvo de oxibutinina en forma de base cristalina mostró un pico de fusión endotérmico agudo a aproximadamente 56 °C sin temperatura de transición vítrea entre -90 y 80°C. El fundido en la cesta del DSC obtenido en el primer ciclo se enfrió rápidamente a -90°C, y a continuación la temperatura aumentó desde aproximadamente -90°C a aproximadamente 80°C. Este fundido mostró una temperatura de transición vítrea a aproximadamente -20 °C, pero no mostró un pico de fusión endotérmico, indicando que el fundido estaba en forma amorfa. La DSC de la oxibutinina en forma de base cristalina en adhesivos de silicona mostró un pico de fusión endotérmico y una Tg de aproximadamente -120 °C, que se cree que es la Tg del adhesivo de silicona que contiene algo de oxibutinina en forma de base disuelta. La DSC de la oxibutinina en forma de base amorfa en adhesivo de silicona mostró una Tg de aproximadamente -120 °C, que se cree que es la Tg del adhesivo de silicona que contiene la oxibutinina en forma de base disuelta, y una Tg de aproximadamente -20 °C, que se cree que es la Tg de la oxibutinina en forma de base amorfa dispersa. En los parches no endurecidos térmicamente, se observaron cristales a simple vista y al microscopio en el borde del parche. La DSC de los parches parcialmente cristalizados mostró dos temperaturas de transición vítrea (en las regiones de -120 y -20 °C respectivamente) y un pico de fusión endotérmico. Esto es consistente con la presencia tanto de oxibutinina en forma de base cristalina como de oxibutinina en forma de base amorfa en los parches parcialmente cristalizados.

**[0111]** Ejemplo de respaldo 48 (dispositivo de administración transdérmica que comprende escopolamina como principio activo): 23,83 gramos de acetato de etilo se añadieron a 4 gramos de escopolamina en forma de base libre. La disolución se agitó hasta que los cristales de escopolamina se disolvieron completamente. A esta disolución se añadieron 92,31 gramos de disolución de PIB en heptano (polímero sólido al 25 %). La premezcla se mezcló con una hélice a alta velocidad durante 3 minutos para formar una disolución uniforme. Sin embargo, tras revolver la disolución durante 1 hora, se formaron muchos cristales. De esta manera, se añadieron otros 27,11 gramos de acetato de etilo para disolver completamente los cristales de escopolamina y se formara una disolución uniforme. La disolución permaneció transparente tras someterse a un movimiento de giro durante toda la noche para eliminar el aire atrapado. La disolución viscosa se revistió con un revestimiento de despegado Medirelease® 2249, se secó en un horno para eliminar el disolvente, se estratificó al lado de poliéster de la película de soporte Mediflex® 1200. Se formó un estratificado exento de cristales.

**[0112]** Ejemplo de respaldo 49 (dispositivo de administración transdérmica que comprende naltrexona como principio activo): A un recipiente que contenía 3,15 gramos de naltrexona y 0,63 gramos de dióxido de silicio coloidal, se añadieron 24,5 gramos de etanol. La premezcla se combinó y se calentó a 44°C en un sonicador para formar una disolución turbia de color amarronado. Todos los cristales de naltrexona quedaron disueltos, pero el dióxido de silicio coloidal quedó disperso. Tras enfriar la disolución turbia a aproximadamente 30 °C, se añadieron 38,16 gramos de Duro-Tak 87-2979 (polímero sólido al 45,12 %). La premezcla se mezcló con una hélice a alta velocidad durante 3 minutos para dar como resultado una disolución uniforme. De nuevo, toda la naltrexona quedó disuelta, pero el dióxido de silicio coloidal quedó disperso. Tras someterse a un movimiento de giro durante toda la noche para eliminar el aire, la disolución se revistió con un revestimiento de despegado Medirelease® 2249 y se secó en un horno. El lado adhesivo del revestimiento de despegado se estratificó en la película de soporte Mediflex® 1200. El estratificado resultante estaba exento de cristales de naltrexona.

**[0113]** Ejemplo de respaldo 50 (dispositivo de administración transdérmica que comprende naltrexona como principio activo): A un recipiente de vidrio que contenía 3,55 gramos de naltrexona y 0,71 gramos de dióxido de silicio coloidal, se añadieron 8,33 gramos de etanol. La premezcla se combinó y se calentó a aproximadamente 50 °C en un sonicador provisto de un baño de agua. Tras formarse una disolución turbia (de nuevo, todos los cristales de naltrexona quedaron disueltos, y el dióxido de silicio coloidal quedó disperso), la disolución se enfrió a aproximadamente 30 °C y se añadieron 34 gramos de Bio-PSA 7-4302. La premezcla se mezcló con una hélice a alta velocidad durante 2 minutos para dar como resultado una disolución uniforme (solamente el dióxido de silicio coloidal quedó disperso y el resto de ingredientes quedaron disueltos). Tras someter la disolución a un movimiento de giro durante toda la noche para eliminar el aire atrapado, se revistió con un revestimiento de despegado Scotchpak® 1022 y se secó en un horno. Se estratificó una película de soporte Mediflex® en el lado del adhesivo. El estratificado formado estaba exento de cristales de naltrexona.

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para retirar núcleos de cristalización y reestablecer el entorno de la matriz adhesiva interna favorecida de los dispositivos de administración transdérmica para fármacos troquelados que tiene una capa de soporte, una capa de matriz adhesiva que tiene una concentración supersaturada de oxibutinina sustancialmente en forma amorfa incluida en dicha capa de matriz adhesiva, y un revestimiento de separación, comprendiendo dicho procedimiento endurecer dicho dispositivo de administración transdérmica,  
5 en el que dicho endurecimiento comprende calentar el dispositivo de administración transdérmica troquelado hasta una temperatura en el intervalo comprendido entre el punto de fusión de dicha oxibutinina hasta 20°C p or encima del punto de fusión de la misma.  
10
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho endurecimiento se lleva a cabo para una duración comprendida entre 1 segundo y 10 minutos.  
15
3. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que dicho endurecimiento comprende someter dicho dispositivo a un haz de infrarrojos en un horno.