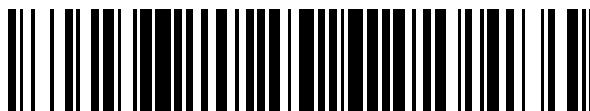


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 915**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/137** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2013 PCT/US2013/066523**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.05.2014 WO14066585**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2013 E 13786589 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2934496**

54 Título: **Composiciones y métodos para la administración transdérmica de anfetamina**

30 Prioridad:

**25.10.2012 US 201261718537 P**  
**15.03.2013 US 201361791018 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.07.2017**

73 Titular/es:

**NOVEN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**11960 Southwest 144th Street**  
**Miami, FL 33186, US**

72 Inventor/es:

**LAMBERT, ROBERT, L.**

74 Agente/Representante:

**TEMIÑO CENICEROS, Ignacio**

ES 2 621 915 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**

Composiciones y métodos para la administración transdérmica de anfetamina

Antecedentes

5 La presente invención se refiere en general a la administración transdérmica de anfetamina, y a los métodos de administración transdérmica de anfetamina, tal como se desee para conseguir la estimulación del sistema nervioso central, tal como para el tratamiento del trastorno por déficit de atención (ADD), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), o para el tratamiento de la narcolepsia.

10 Muchos factores influyen en el diseño y el rendimiento de las composiciones de administración transdérmica del fármaco. Estos incluyen los propios fármacos en sí, las características físicas y químicas de los componentes de las composiciones y su desempeño y comportamiento con relación a otros componentes, las condiciones externas y ambientales durante la fabricación y el almacenamiento, las propiedades del sitio de aplicación, la velocidad deseada de administración del fármaco y el inicio terapéutico, el perfil de administración del fármaco deseado, y la duración prevista de la administración, entre otros

15 Las composiciones para la administración transdérmica de anfetamina son conocidas, pero sigue existiendo la necesidad de composiciones que presenten propiedades físicas y farmacocinéticas apropiadas.

Resumen de la invención

20 La Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2006/0078604 A1 (Kanios et al.; publicada el 13 de abril de 2006) se refiere a sistemas de administración transdérmica del fármaco para la aplicación tópica de ingredientes activos contenidos en una o más capas portadoras poliméricas y/o adhesivas, próximo a una capa de soporte polimérica que no contiene fármaco.

25 Se describen en este documento composiciones para la administración transdérmica de anfetamina en la forma de un sistema flexible, finito para aplicación tópica, que comprende (i) una matriz polimérica que comprende anfetamina o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma y (ii) una capa de soporte que comprende (a) una capa de película de poliuretano y (b) una capa de película de poliéster, en donde un adhesivo está dispuesto entre la capa de película de poliuretano y la capa de película de poliéster, en donde la capa de película de poliuretano de la capa de soporte está adyacente a la matriz polimérica. En algunas realizaciones, la capa de película de poliuretano está compuesta por un polímero poliéter de poliuretano aromático. En algunas realizaciones, la capa de película de poliuretano tiene un espesor de aproximadamente 1.5 mils. En algunas realizaciones, la capa de película de poliéster tiene un espesor desde aproximadamente 0.4 mils a 0.6 mils. En algunas realizaciones, el adhesivo es un adhesivo de poliuretano.

30 De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, el adhesivo de la capa de soporte puede ser un adhesivo de poliuretano, tal como un uretano de poliéter terminado en isocianato o un uretano de poliéster terminado en isocianato, y opcionalmente puede ser un adhesivo curado, tal como un uretano de poliéter terminado en isocianato curado o un uretano de poliéster terminado en isocianato curado, tal como un adhesivo curado por humedad o un agente de curado, tal como un agente de curado epoxi. Adicional o alternativamente, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones, el adhesivo puede ser un adhesivo de dos componentes, tal como un adhesivo que comprende un adhesivo de poliuretano y un correactivo.

35 De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, la anfetamina puede ser una base libre de d-anfetamina. De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, la matriz polimérica puede comprender al menos un polímero acrílico, que incluye al menos un polímero acrílico de función no ácido, tal como un polímero acrílico de función no ácido que incluye metacrilato (o acrilato de metilo) y monómeros de acrilato de 2-etilhexilo y/o metacrilato (acrilato de metilo), acrilato de 2-etilhexilo y monómeros que contienen un grupo amida, y opcionalmente monómeros de acrilato de butilo y/o monómeros de metacrilato de metilo. De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, la matriz polimérica comprende aproximadamente 10-20% en peso de anfetamina o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma. De acuerdo con algunas realizaciones, la matriz polimérica comprende (a) un primer polímero acrílico de función no ácido que incluye 50% de monómeros de metacrilato (acrilato de metilo) y 50% de monómeros de acrilato de 2-etilhexilo, en base al peso del primer polímero acrílico; (b) un segundo polímero acrílico de función no ácido que incluye monómeros de metacrilato (acrilato de metilo), monómeros de acrilato de 2-etilhexilo y monómeros que contienen un grupo amida, y opcionalmente monómeros de acrilato de butilo, y (c) aproximadamente 10-20% en peso de anfetamina o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como que comprende 67.5% en peso del primer polímero acrílico de función no ácido, 17.5% en peso del segundo polímero acrílico de función no ácido y 15% en peso de anfetamina, en base al peso seco total de la matriz polimérica.

40 De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, la anfetamina puede ser una base libre de d-anfetamina. De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, la matriz polimérica puede comprender al menos un polímero acrílico, que incluye al menos un polímero acrílico de función no ácido, tal como un polímero acrílico de función no ácido que incluye metacrilato (o acrilato de metilo) y monómeros de acrilato de 2-etilhexilo y/o metacrilato (acrilato de metilo), acrilato de 2-etilhexilo y monómeros que contienen un grupo amida, y opcionalmente monómeros de acrilato de butilo y/o monómeros de metacrilato de metilo. De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, la matriz polimérica comprende aproximadamente 10-20% en peso de anfetamina o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma. De acuerdo con algunas realizaciones, la matriz polimérica comprende (a) un primer polímero acrílico de función no ácido que incluye 50% de monómeros de metacrilato (acrilato de metilo) y 50% de monómeros de acrilato de 2-etilhexilo, en base al peso del primer polímero acrílico; (b) un segundo polímero acrílico de función no ácido que incluye monómeros de metacrilato (acrilato de metilo), monómeros de acrilato de 2-etilhexilo y monómeros que contienen un grupo amida, y opcionalmente monómeros de acrilato de butilo, y (c) aproximadamente 10-20% en peso de anfetamina o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como que comprende 67.5% en peso del primer polímero acrílico de función no ácido, 17.5% en peso del segundo polímero acrílico de función no ácido y 15% en peso de anfetamina, en base al peso seco total de la matriz polimérica.

45 De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, la anfetamina puede ser una base libre de d-anfetamina. De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, la matriz polimérica puede comprender al menos un polímero acrílico, que incluye al menos un polímero acrílico de función no ácido, tal como un polímero acrílico de función no ácido que incluye metacrilato (o acrilato de metilo) y monómeros de acrilato de 2-etilhexilo y/o metacrilato (acrilato de metilo), acrilato de 2-etilhexilo y monómeros que contienen un grupo amida, y opcionalmente monómeros de acrilato de butilo y/o monómeros de metacrilato de metilo. De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, la matriz polimérica comprende aproximadamente 10-20% en peso de anfetamina o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma. De acuerdo con algunas realizaciones, la matriz polimérica comprende (a) un primer polímero acrílico de función no ácido que incluye 50% de monómeros de metacrilato (acrilato de metilo) y 50% de monómeros de acrilato de 2-etilhexilo, en base al peso del primer polímero acrílico; (b) un segundo polímero acrílico de función no ácido que incluye monómeros de metacrilato (acrilato de metilo), monómeros de acrilato de 2-etilhexilo y monómeros que contienen un grupo amida, y opcionalmente monómeros de acrilato de butilo, y (c) aproximadamente 10-20% en peso de anfetamina o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como que comprende 67.5% en peso del primer polímero acrílico de función no ácido, 17.5% en peso del segundo polímero acrílico de función no ácido y 15% en peso de anfetamina, en base al peso seco total de la matriz polimérica.

50 De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, la anfetamina puede ser una base libre de d-anfetamina. De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, la matriz polimérica puede comprender al menos un polímero acrílico, que incluye al menos un polímero acrílico de función no ácido, tal como un polímero acrílico de función no ácido que incluye metacrilato (o acrilato de metilo) y monómeros de acrilato de 2-etilhexilo y/o metacrilato (acrilato de metilo), acrilato de 2-etilhexilo y monómeros que contienen un grupo amida, y opcionalmente monómeros de acrilato de butilo y/o monómeros de metacrilato de metilo. De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, la matriz polimérica comprende aproximadamente 10-20% en peso de anfetamina o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma. De acuerdo con algunas realizaciones, la matriz polimérica comprende (a) un primer polímero acrílico de función no ácido que incluye 50% de monómeros de metacrilato (acrilato de metilo) y 50% de monómeros de acrilato de 2-etilhexilo, en base al peso del primer polímero acrílico; (b) un segundo polímero acrílico de función no ácido que incluye monómeros de metacrilato (acrilato de metilo), monómeros de acrilato de 2-etilhexilo y monómeros que contienen un grupo amida, y opcionalmente monómeros de acrilato de butilo, y (c) aproximadamente 10-20% en peso de anfetamina o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como que comprende 67.5% en peso del primer polímero acrílico de función no ácido, 17.5% en peso del segundo polímero acrílico de función no ácido y 15% en peso de anfetamina, en base al peso seco total de la matriz polimérica.

55 De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, la anfetamina puede ser una base libre de d-anfetamina. De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, la matriz polimérica puede comprender al menos un polímero acrílico, que incluye al menos un polímero acrílico de función no ácido, tal como un polímero acrílico de función no ácido que incluye metacrilato (o acrilato de metilo) y monómeros de acrilato de 2-etilhexilo y/o metacrilato (acrilato de metilo), acrilato de 2-etilhexilo y monómeros que contienen un grupo amida, y opcionalmente monómeros de acrilato de butilo y/o monómeros de metacrilato de metilo. De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, la matriz polimérica comprende aproximadamente 10-20% en peso de anfetamina o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma. De acuerdo con algunas realizaciones, la matriz polimérica comprende (a) un primer polímero acrílico de función no ácido que incluye 50% de monómeros de metacrilato (acrilato de metilo) y 50% de monómeros de acrilato de 2-etilhexilo, en base al peso del primer polímero acrílico; (b) un segundo polímero acrílico de función no ácido que incluye monómeros de metacrilato (acrilato de metilo), monómeros de acrilato de 2-etilhexilo y monómeros que contienen un grupo amida, y opcionalmente monómeros de acrilato de butilo, y (c) aproximadamente 10-20% en peso de anfetamina o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como que comprende 67.5% en peso del primer polímero acrílico de función no ácido, 17.5% en peso del segundo polímero acrílico de función no ácido y 15% en peso de anfetamina, en base al peso seco total de la matriz polimérica.

acuerdo con cualquiera de las realizaciones, el sistema flexible, finito puede tener un tamaño desde aproximadamente 2 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 60 cm<sup>2</sup>, o desde aproximadamente 5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 30 cm<sup>2</sup>. De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, la composición puede comprender además un revestimiento desprendible.

- 5 De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, la composición puede administrar anfetamina durante un periodo de tiempo de aproximadamente 8-10 horas. De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, la composición puede presentar un periodo de inicio desde aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos. De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, la composición puede presentar una duración del efecto terapéutico de al menos aproximadamente 12 horas desde el momento de aplicación de la composición, cuando se elimina a aproximadamente 9 horas después de la aplicación. De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, la composición puede presentar un agotamiento del fármaco de al menos aproximadamente 85 % a aproximadamente 93 % a aproximadamente 8 a 10 horas después de la aplicación.

- 15 También se describen métodos para la administración transdérmica de anfetamina, que comprende la aplicación tópica de cualquier composición como se describe en este documento a la piel o mucosa de un sujeto que lo necesite. De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, el período de inicio puede ser desde aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos. De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, la duración del efecto terapéutico puede ser al menos aproximadamente 12 horas desde el momento de aplicación de la composición, cuando se elimina aproximadamente 9 horas después de la aplicación. De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, la composición puede presentar un agotamiento del fármaco de al menos aproximadamente 85% a aproximadamente 93% a aproximadamente 8 a 10 horas después de la aplicación.

- 25 También se describen composiciones para la administración transdérmica de anfetamina en la forma de un sistema flexible, finito para aplicación tópica, en donde la composición presenta uno o más de: (a) un período de inicio de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos; (b) una duración del efecto terapéutico de al menos aproximadamente 12 horas; y/o (c) un agotamiento del fármaco de tal manera que al menos aproximadamente el 85% a aproximadamente el 93% del fármaco formulado en las composiciones se administra o se agota de la composición a aproximadamente 8-10 horas después de la aplicación.

#### Breve descripción de los dibujos

- La figura 1A muestra los niveles en plasma de d-anfetamina (mg/mL) durante 48 horas después del tratamiento A (♦), tratamiento B (■) o tratamiento C (A) del Ejemplo 4 a continuación.
- 30 La figura 1B es una vista ampliada de los datos de 0-24 horas de la figura 1A.

La figura 2 muestra los niveles en plasma de d-anfetamina (mg/mL) durante 36 horas después del tratamiento A (♦), tratamiento B (■) o tratamiento C (A) del Ejemplo 5 a continuación.

#### Descripción detallada

- 35 Se describen en este documento composiciones y métodos para la administración transdérmica de anfetamina en una forma flexible, finita (por ejemplo, sistemas de tipo "parche"). Las composiciones en la forma flexible, finita comprenden una matriz polimérica que incluye anfetamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una capa de soporte. Las composiciones presentan propiedades físicas satisfactorias mientras que también alcanzan perfiles farmacocinéticos satisfactorios.

#### Definiciones

- 40 Los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen los significados comúnmente entendidos por un experto en el arte al que pertenece la presente invención, a menos que se defina lo contrario. Se hace referencia en este documento a diversas metodologías conocidas para los expertos en el arte. Las publicaciones y otros materiales que exponen tales metodologías conocidas a las que se hace referencia se incorporan en este documento por referencia en su totalidad como si se expusieran en su totalidad. Se pueden utilizar cualesquiera materiales y/o métodos apropiados conocidos para los expertos en el arte para llevar a cabo la presente invención. Sin embargo, se describen materiales y métodos específicos. Los materiales, reactivos y similares a los que se hace referencia en la siguiente descripción y ejemplos se pueden obtener a partir de fuentes comerciales, a menos que se indique lo contrario.

- 50 Como se utiliza en este documento, las formas singulares "un", "uno" y "el" designan tanto el singular como el plural, a menos que se indique expresamente que sólo se designa el singular.

El término "aproximadamente" y el uso de intervalos en general, independientemente de que esté o no calificado por el término aproximadamente, significa que el número comprendido no está limitado al número exacto establecido en este documento, y se pretende que se refiera a intervalos sustancialmente dentro del intervalo citado mientras no se

aleja del alcance de la invención. Como se utiliza en este documento, "aproximadamente" será entendido por personas con conocimientos ordinarios en el arte y variará en cierta medida en el contexto en el cual se usa. Si hay usos del término que no son claros para las personas con conocimientos ordinarios en el arte dado el contexto en el cual se utiliza, "aproximadamente" significará hasta más o menos el 10% del término en particular.

5 La frase "sustancialmente libre" como se utiliza en este documento significa que la composición descrita (por ejemplo, matriz polimérica, etc.) comprende menos de aproximadamente 5%, menos de aproximadamente 3%, o menos de aproximadamente 1% en peso, en base al peso total de la composición en cuestión, del(los) componente(s) excluido(s).

10 Como se utiliza en este documento, "sujeto" indica cualquier mamífero que necesite terapia con fármacos, incluyendo seres humanos. Por ejemplo, un sujeto puede estar sufriendo o en riesgo de desarrollar una afección que se puede tratar o prevenir con anfetamina (tal como ADD, ADHD o narcolepsia), o puede estar tomando anfetamina para otros fines.

15 Como se utiliza en este documento, los términos "tópica" y "por vía tópica" significan aplicación a una superficie de la piel o de la mucosa de un mamífero, mientras que los términos "transdérmico" y "transdérmica" implican un paso a través de la piel o mucosa (incluyendo mucosa oral, bucal, nasal, rectal y vaginal), en circulación sistémica. De este modo, las composiciones descritas en este documento se pueden aplicar por vía tópica a un sujeto para conseguir la administración transdérmica de anfetamina.

20 Como se utiliza en este documento, las frases "cantidad terapéuticamente eficaz" y "nivel terapéutico" significan que la dosis del fármaco o la concentración en plasma en un sujeto, respectivamente, que proporciona el efecto farmacológico específico para el cual el fármaco se administra en un sujeto que necesita dicho tratamiento. Se hace hincapié en que una cantidad terapéuticamente eficaz o nivel terapéutico de un fármaco no siempre será eficaz en el tratamiento de las afecciones/enfermedades descritas en este documento, a pesar de que dicha dosis sea considerada como una cantidad terapéuticamente eficaz por los expertos en el arte. Sólo por conveniencia, a continuación, se proporcionan dosis de ejemplo, cantidades de administración del fármaco, cantidades terapéuticamente eficaces y niveles terapéuticos con referencia a sujetos humanos adultos. Los expertos en el arte pueden ajustar tales cantidades de acuerdo con las prácticas estándar que sean necesarias para tratar un sujeto y/o afección/enfermedad específica.

Como se utiliza en este documento, "área de superficie activa" significa el área superficial de la matriz polimérica que contiene el fármaco del sistema de administración transdérmica del fármaco.

30 Las composiciones descritas en este documento están en una "forma flexible, finita". Como se utiliza en este documento, la frase "forma flexible, finita" significa una forma sustancialmente sólida capaz de adaptarse a una superficie con la que entra en contacto y capaz de mantener el contacto para facilitar la aplicación tópica. Tales sistemas en general son conocidos en la técnica y disponibles comercialmente, tales como parches transdérmicos de administración del fármaco.

35 Las composiciones comprenden una matriz polimérica que contiene el fármaco que libera anfetamina tras la aplicación a la piel (o cualquier otra superficie indicada anteriormente). Las composiciones en la forma flexible, finita incluyen también una capa de soporte además de la capa de matriz polimérica que contiene el fármaco. En algunas realizaciones, las composiciones en la forma flexible, finita pueden incluir una capa de revestimiento desprendible además de una capa de matriz polimérica que contiene el fármaco y una capa de soporte.

40 Como se utiliza en este documento, "matriz polimérica que contiene el fármaco" se refiere a una composición polimérica que contiene uno o más fármacos, tales como anfetamina, y un polímero, tal como un polímero adhesivo sensible a la presión o un polímero bioadhesivo. Un polímero es un "adhesivo" o "bioadhesivo" si tiene las propiedades de adhesividad per se. Otros polímeros pueden funcionar como un adhesivo o bioadhesivo mediante la adición de agentes de pegajosidad, plastificantes, agentes de reticulación u otros excipientes. De este modo, en algunas realizaciones, el polímero comprende opcionalmente agentes de pegajosidad, plastificantes, agentes de reticulación u otros aditivos conocidos en la técnica.

45 Como se utiliza en este documento, el término "adhesivo sensible a la presión" se refiere a un material viscoelástico que se adhiere instantáneamente a la mayoría de los sustratos con la aplicación de una presión muy pequeña y permanece permanentemente pegajoso. Como se ha indicado anteriormente, un polímero es un polímero adhesivo sensible a la presión si tiene las propiedades de un adhesivo sensible a la presión per se. Otros polímeros pueden funcionar como un adhesivo sensible a la presión por mezcla con agentes de pegajosidad, plastificantes u otros aditivos. El término adhesivo sensible a la presión también incluye mezclas de diferentes polímeros.

50 En algunas realizaciones, la matriz polimérica es un adhesivo sensible a la presión a temperatura ambiente y presenta propiedades físicas deseables, tales como buena adherencia a la piel, capacidad para ser pelada o eliminada de otro modo sin traumatismo sustancial a la piel, retención de pegajosidad con envejecimiento, etc. En

algunas realizaciones, la matriz polimérica tiene una temperatura de transición vítrea (Tg), medida utilizando un calorímetro de barrido diferencial, entre aproximadamente -70°C y 0°C.

- 5 En algunas realizaciones, las composiciones en la forma flexible, finita son sistemas "monolíticos" o "monocapa", de tal manera que la capa de matriz polimérica que contiene el fármaco es la única capa polimérica presente distinta de la capa de soporte y el revestimiento desprendible, si está presente. En tales realizaciones, la matriz polimérica funciona tanto como el portador de fármaco como los medios para fijar el sistema a la piel o a la mucosa.

#### Matriz polimérica

- 10 De acuerdo con algunas realizaciones, las composiciones descritas en este documento comprenden una matriz polimérica que comprende, consiste esencialmente en o consta de anfetamina y/o sale(s) farmacéuticamente aceptable(s) de la misma y al menos un polímero acrílico. En este contexto, la frase "consiste esencialmente en" significa que la matriz polimérica está sustancialmente libre de otros componentes poliméricos (por ejemplo, sustancialmente libres de polímeros distintos de uno o más polímeros acrílicos) y potenciadores de permeación de la piel, aunque puede incluir otros excipientes conocidos para ser útiles en composiciones transdérmicas (tales como agentes de pegajosidad, plastificantes, agentes de reticulación u otros excipientes conocidos en la técnica) siempre y cuando estos otros excipientes no degraden las propiedades físicas y/o farmacocinéticas de las composiciones a niveles farmacéuticamente inaceptables.

#### Anfetamina

- 20 La anfetamina (alfa-metilfenetilamina) es un fármaco quiral. El producto de anfetamina oral comercialmente disponible Adderall® comercialmente disponible incluye varias sales de anfetamina diferentes, incluyendo sulfato de anfetamina, sacarato de anfetamina y monohidrato de aspartato de anfetamina, en una relación global de d-anfetamina a 1-anfetamina de 3:1. Las composiciones descritas en este documento se pueden formular con una base libre de anfetamina o cualquier sal de anfetamina, o cualquier profármaco de la misma, o cualquier combinación de los mismos, y con cualquier contenido isomérico, y cualquier combinación de los mismos. En realizaciones específicas, las composiciones comprenden d-anfetamina. En otras realizaciones específicas, el componente de anfetamina consiste esencialmente en d-anfetamina (por ejemplo, no contiene más que cantidades traza de otras especies de anfetamina). En aún otras realizaciones específicas, el componente de anfetamina consiste en d-anfetamina. En otras realizaciones específicas, la composición comprende un profármaco de d-anfetamina, tal como lisdexanfetamina, en la base libre o cualquier forma de sal, tal como dimesilato de lisdexanfetamina.

- 30 Además de las sales mencionadas anteriormente, las sales farmacéuticamente aceptables apropiadas de ejemplo de anfetamina son sales de ácidos inorgánicos y orgánicos débiles y sales de amonio cuaternario. Estas incluyen, sin limitación, sales con ácidos tales como ácido sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, hidróxido, sulfámico, cítrico, láctico, maleico, málico, succínico, tartárico, cinámico, acético, benzoico, glucónico o ascórbico o sales de amonio cuaternario con ésteres orgánicos de ácido sulfúrico, hidrogenado o ácidos sulfónicos aromáticos, tales como ésteres de cloruro de metilo, bromuro de metilo, cloruro de etilo, cloruro de propilo, cloruro de butilo, cloruro de isobutilo, cloruro de bencilo, bromuro de bencilo, bromuro de fenetilo, cloruro de naftimetilo, sulfato de dimetilo, metilbencenosulfonato, etiltoluenosulfonato, clorhidrina de etileno, clorhidrina de propileno, bromuro de alilo, bromuro de metilalilo o bromuro de crotilo.

- 40 Las composiciones descritas en este documento incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de anfetamina y/o sal(es) y/o profármaco(s) farmacéuticamente aceptable(s) de la misma. Generalmente, la cantidad de anfetamina es desde aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, incluyendo desde aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, tal como desde aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso, en base al peso seco total de la matriz polimérica. En realizaciones específicas, la matriz polimérica comprende aproximadamente 15% en peso de anfetamina, en base al peso seco total de la matriz polimérica. En otras realizaciones específicas, la matriz polimérica comprende aproximadamente 10% en peso de anfetamina, en base al peso seco total de la matriz polimérica. En otras realizaciones específicas, la matriz polimérica comprende aproximadamente 20% en peso de anfetamina, en base al peso seco total de la matriz polimérica.

- 50 De acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en este documento, la composición puede incluir desde aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg de base de anfetamina o una cantidad equivalente de una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma, incluyendo aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25 o 30 mg de base de anfetamina o equivalente.

#### Polímeros acrílicos

- 55 Como se ha indicado anteriormente, en algunas realizaciones la matriz polimérica comprende uno o más polímeros acrílicos, tales como uno o más polímeros acrílicos adhesivos sensibles a la presión. Se conocen composiciones de matriz polimérica que comprenden polímeros acrílicos. En el contexto de composiciones transdérmicas de anfetamina, se han descrito matrices poliméricas que incluyen una mezcla de polímeros acrílicos que tienen

diferentes funcionalidades (por ejemplo, diferentes tipos y/o cantidades de grupos de función) que proporciona un parámetro de solubilidad neta para el agente activo (por ejemplo, anfetamina). Véase, por ejemplo, la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2003/0170195.

5 De acuerdo con realizaciones específicas, la matriz polimérica comprende o consta de uno o más polímeros acrílicos de función no ácido como el componente polimérico. Los polímeros acrílicos de función no ácido incluyen los formados a partir de ésteres acrílicos copolimerizados con otros monómeros que no incluyen grupos de función ácido. Los polímeros acrílicos de función no ácido incluyen homopolímeros, copolímeros, terpolímeros, etc., de ácidos acrílicos y ésteres. Como se utiliza en este documento, "polímero acrílico de función no ácido" incluye polímeros que incluyen monómeros que tienen uno o más grupos amida.

10 Los polímeros acrílicos apropiados se pueden obtener comercialmente o polimerizando o copolimerizando monómeros apropiados tales como monómeros acrílicos y otros monómeros polimerizables. Los monómeros de acrilato que se pueden utilizar incluyen ácido acrílico, ácido metacrílico, metacrilato de metilo, acrilato de butilo, metacrilato de butilo, acrilato de hexilo, metacrilato de hexilo, acrilato de 2-etilbutilo, metacrilato de 2-etilbutilo, acrilato de isooctilo, metacrilato de isooctilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, acrilato de decilo, metacrilato de decilo, acrilato de dodecilo, metacrilato de dodecilo, acrilato de tridecilo y metacrilato de tridecilo. En realizaciones específicas, el polímero acrílico de función no ácido incluye monómeros de metacrilato (acrilato de metilo) y monómeros de acrilato de 2-etilhexilo. En otras realizaciones específicas, el polímero acrílico de función no ácido incluye monómeros de metacrilato (acrilato de metilo), monómeros de acrilato de 2-etilhexilo y monómeros que contienen un grupo amida y opcionalmente monómeros de acrilato de butilo. En otras realizaciones específicas, el polímero acrílico de función no ácido adicional o alternativamente incluye monómeros de metacrilato de metilo

En algunas realizaciones, el componente de polímero acrílico de función no ácido de la matriz polimérica consiste en un único polímero acrílico de función no ácido. En otras realizaciones, el componente de polímero acrílico de función no ácido de la matriz polimérica comprende una mezcla de un primer polímero acrílico de función no ácido y un segundo polímero acrílico de función no ácido, y opcionalmente incluye polímeros acrílicos de función no ácido adicionales (por ejemplo, un tercio o más).

Los polímeros acrílicos aleatorios de función no ácido apropiados que están disponibles comercialmente incluyen los vendidos por Henkel North America bajo la marca comercial Duro-Tak®, tales como Duro-Tak® 87-900A, 87-901A, 87-9085, 87-9088, 87-9301A, y por Cytec Industries Inc. bajo la marca comercial Gelva® GMS, tal como Gelva® GMS 3067, 3071, 3083, 3087 y 3235. Otros polímeros acrílicos apropiados son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, los polímeros acrílicos de función no ácido descritos en Satas, "Acrylic Adhesives, HANDBOOK OF PRESSURE-SENSITIVE ADHESIVE TECHNOLOGY, 2<sup>nd</sup> ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, N. Y. (1989); "Acrylic and Methacrylic Ester Polymers," POLYMER SCIENCE AND ENGINEERING, Vol. 1, 2<sup>nd</sup> ed., pp 234-268, John Wiley & Sons, (1984).

35 Cuando el componente de polímero acrílico incluye más de un polímero acrílico de función no ácido, los polímeros pueden estar presentes en cualquier proporción que da como resultado un producto con propiedades físicas y farmacocinéticas satisfactorias. Por ejemplo, el componente de polímero acrílico puede incluir de 0-100% de un primer polímero acrílico de función no ácido y de 100-0% de un segundo polímero acrílico de función no ácido, en base al peso seco total del componente acrílico, incluyendo de aproximadamente 10 a aproximadamente 90%, aproximadamente 15 a aproximadamente 85%, aproximadamente 20 a aproximadamente 80%, aproximadamente 25 a aproximadamente 75%, aproximadamente 33 a aproximadamente 66%, y aproximadamente 50% del primer polímero acrílico de función no ácido, y siendo el resto el segundo (o tercer, etc.) polímero(s) acrílico(s) de función no ácido. En realizaciones específicas, el componente de polímero acrílico incluye aproximadamente el 80% de un primer polímero acrílico de función no ácido y aproximadamente el 20% de un segundo polímero acrílico de función no ácido, en base al contenido total del polímero.

45 Como se ha indicado anteriormente, en algunas realizaciones, las matrices poliméricas de las composiciones descritas en este documento consisten esencialmente en anfetamina o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de la misma y al menos un polímero acrílico de función no ácido, aunque dichas composiciones pueden incluir otros componentes no polímeros que no degradan las propiedades físicas y/o farmacocinéticas de las composiciones a niveles farmacéuticamente inaceptables. Generalmente, para matrices poliméricas que incluyen anfetamina en una cantidad desde aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, incluyendo desde aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, tal como desde aproximadamente 10% a aproximadamente 35%, o 30%, o 25% en peso, en base al peso seco total de la matriz polimérica, el uno o más polímeros acrílicos de función no ácido constituirán desde aproximadamente 99% a aproximadamente 50%, incluyendo desde aproximadamente 95% a aproximadamente 60%, tal como desde aproximadamente 90% a aproximadamente 65%, o 85% en peso de la matriz polimérica, en base al peso seco total de la matriz polimérica, siendo este número ajustado para tener en cuenta cualquier excipiente. En realizaciones específicas, la matriz polimérica comprende aproximadamente 85% en peso de uno o más polímeros acrílicos de función no ácido, en base al peso seco total de la matriz polimérica.

Capa de soporte

Las composiciones en la forma flexible, finita comprenden una matriz polimérica, tal como se describe anteriormente, y una capa de soporte. La capa de soporte es impermeable al fármaco (por ejemplo, impermeable a la anfetamina) y está adyacente a una cara de la matriz polimérica. (Por "impermeable" al fármaco se entiende que no se observa ninguna cantidad sustancial de pérdida de fármaco a través de la capa de soporte). La capa de soporte protege la matriz polimérica del medio ambiente y evita la pérdida del fármaco y/o la liberación de otros componentes al medio ambiente durante el uso.

En la presente invención se descubrió sorprendentemente que la composición de la capa de soporte podría afectar tanto el perfil de administración del fármaco (esto es, el perfil farmacocinético) como a las propiedades físicas de la composición. Por lo tanto, de acuerdo con algunas realizaciones, la capa de soporte se selecciona para conseguir un perfil de administración del fármaco deseado y/o propiedades físicas deseadas. En realizaciones específicas, la capa de soporte es una capa de soporte multicapa, tal como un laminado multicapa, que incluye una capa de película de poliuretano y una capa de película de poliéster, con un adhesivo dispuesto entre las dos capas. En algunas realizaciones, la capa de soporte consiste en una capa de película de poliéster, una capa de película de poliuretano y un adhesivo dispuesto entre las dos capas. De acuerdo con estas realizaciones, en el contexto del sistema flexible, finito en su conjunto, la capa de poliuretano de la capa de soporte está adyacente a la matriz polimérica. De acuerdo con algunas realizaciones, la capa de soporte tiene un calibre desde aproximadamente 2 mils a aproximadamente 5 mils, o más grueso. De acuerdo con algunas realizaciones, la capa de soporte tiene un calibre de aproximadamente 200 (aproximadamente 2.0 mils) +/- 20%.

De acuerdo con realizaciones específicas, la capa de poliuretano está compuesta por una película de poliuretano de poliéster aromático, tal como ST-1882-82 disponible de Stevens Urethane (Easthampton, MA), que tiene una gravedad específica de aproximadamente 1.14 y un intervalo del punto de fusión de aproximadamente 284 a 320 F (aproximadamente 140 a 160 C), o ST-1882P-82 disponible de Stevens Urethane (Easthampton, MA) que tiene una gravedad específica de aproximadamente 1.14 y un intervalo de punto de fusión de aproximadamente 290 a 330 F (aproximadamente 143 a 166 C).

En la presente invención también se descubrió sorprendentemente que la presencia y el espesor de la capa de poliuretano de la capa de soporte sorprendentemente podrían afectar tanto al perfil de administración del fármaco (esto es, al perfil farmacocinético) como a las propiedades físicas de la composición (esto es, niveles aceptables de flujo frío, incluyendo un flujo frío mínimo). Por lo tanto, de acuerdo con algunas realizaciones, el espesor de la capa de poliuretano de la capa de soporte se selecciona para conseguir un perfil de administración del fármaco deseado y/o propiedades físicas deseadas. En algunas realizaciones, la capa de película de poliuretano tiene un espesor desde aproximadamente 1.0 mils a aproximadamente 2.0 mils. Como se ha indicado anteriormente, en realizaciones específicas, la capa de película de poliuretano tiene un espesor de aproximadamente 1.5 mils.

De acuerdo con realizaciones específicas, la capa de poliéster está compuesta de una película de poliéster, tal como Mylar® 813 disponible de Dupont Tejin Films (Easthampton, MA). De acuerdo con realizaciones específicas, la película de poliéster es una película no metalizada con una velocidad de transmisión de vapor de humedad de aproximadamente 2.0 g/100 in<sup>2</sup>/24 horas. En general, el espesor de la capa de poliéster se selecciona y se controla para conseguir propiedades de desgaste y confort apropiadas, y por lo tanto la capa de poliéster puede tener cualquier espesor que presente propiedades de desgaste y confort aceptables. De acuerdo con algunas realizaciones, la película de poliéster tiene un calibre de aproximadamente 40-60, incluyendo un calibre de aproximadamente 48 o 50 (aproximadamente 0.5 mils), aunque las películas con un calibre de hasta 100 o más alto (tal como hasta 300) puede ser apropiado. En realizaciones específicas, la capa de película de poliéster tiene un espesor de aproximadamente 0.5 mils.

El adhesivo se puede seleccionar para equilibrar propiedades competidoras para conseguir el desempeño deseado bajo condiciones de almacenamiento, ensayos clínicos y uso clínico. Por ejemplo, el adhesivo se puede seleccionar para minimizar el riesgo de separación/delaminación de las capas, y/o para conseguir un sistema flexible, finito con la flexibilidad deseada, y/o para exhibir estabilidad en condiciones de almacenamiento típicas. En algunas realizaciones, el adhesivo es un adhesivo de poliuretano, tal como un uretano de poliéster terminado en isocianato o un uretano de poliéster terminado en isocianato. De acuerdo con cualquiera de las realizaciones, el adhesivo puede ser un adhesivo curado, tal como un uretano de poliéster terminado en isocianato curado o un uretano de poliéster terminado en isocianato curado. Por ejemplo, el adhesivo se puede curar mediante humedad o un agente de curado, tal como un agente de curado epoxi. Adicional o alternativamente, de acuerdo con cualesquiera realizaciones, el adhesivo puede ser un adhesivo de dos componentes, tal como un adhesivo que comprende un adhesivo de poliuretano y un coreactivo. En realizaciones específicas, el adhesivo es un adhesivo de poliuretano, tal como SW-138 disponible en Worthen Industries (UPACO Adhesives Division) (Nashua, NH). Otros adhesivos apropiados incluyen SW-042 (también de Worthen). En realizaciones específicas, el adhesivo es curado SW-042 con SW-043 (un curativo para adhesivos de uretano, también de Worthen). Tales adhesivos proporcionan una resistencia de unión suficiente para minimizar el riesgo de separación/delaminación tras la exposición al agua, al tiempo que presentan la flexibilidad requerida para el desgaste y adhesión apropiados del sistema flexible, finito y también son estables bajo condiciones de almacenamiento típicas. Otros adhesivos candidatos pueden ser rastreados para estas propiedades utilizando protocolos conocidos en la técnica, tales como los ilustrados en los ejemplos. En algunas realizaciones, el adhesivo se aplica a un espesor de aproximadamente 0.1 mils a aproximadamente 1.0 mils,

incluyendo aproximadamente 0.5 mils. En realizaciones específicas, el adhesivo se aplica a un espesor de aproximadamente 0.1 mils

5 En la presente invención se descubrió sorprendentemente que la elección de la capa de soporte como se describe en este documento y la elección del adhesivo utilizado en una capa de soporte como se describe en este documento puede afectar a la estabilidad de la composición. Por ejemplo, las composiciones de anfetamina transdérmica favorables, y pueden no presentar la formación de degradantes que se pueden formar con otras capas de soporte. De acuerdo con algunas realizaciones, los sistemas finitos, flexibles como se describen en este documento son más estables frente a la formación de degradantes en comparación con sistemas comparables preparados con una capa de soporte diferente, tal como exhibiendo la formación de productos menos degradantes y/o una cantidad menor de productos degradantes. Como se utiliza en este documento, el término "degradante" y "productos degradantes" se refiere a productos de degradación de la anfetamina (o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma), también denominados en la técnica como "asociados" o "relacionados". En algunas realizaciones, un sistema flexible, finito como el descrito en este documento presenta, después del almacenamiento a 40°C, durante 3.5 meses (opcionalmente a una humedad relativa del 75%), la formación de hasta un máximo de aproximadamente 1.0% p/p de degradantes, en base al peso total de anfetamina (o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma) formulado en el sistema. En otras realizaciones, un sistema flexible, finito como el descrito en este documento presenta, después del almacenamiento a 40°C, durante 3.5 meses (opcionalmente a una humedad relativa del 75%), la formación de hasta un máximo de aproximadamente 0.75% p/p de degradantes, en base al peso total de anfetamina (o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma) formulado en el sistema. En otras realizaciones, un sistema flexible, finito como el descrito en este documento presenta, después del almacenamiento a 40°C, durante 3.5 meses (opcionalmente a una humedad relativa del 75%), la formación de hasta aproximadamente 0.5% p/p de degradantes, en base al peso total de anfetamina (o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma) formulada en el sistema. Como se ha indicado anteriormente, las capas de soporte candidatas específicas y los adhesivos candidatos para las mismas se pueden examinar para determinar su impacto sobre la estabilidad utilizando protocolos conocidos en la técnica, tales como los ilustrados en los siguientes ejemplos.

#### Revestimiento desprendible

30 Las composiciones en la forma flexible, finita pueden comprender además un revestimiento desprendible, por lo general situado adyacente a la cara opuesta del sistema como la capa de soporte. Cuando está presente, el revestimiento desprendible se retira del sistema antes de su uso para exponer la capa de matriz polimérica antes de la aplicación tópica. Los materiales apropiados para usar como revestimientos desprendibles son bien conocidos en la técnica y disponibles comercialmente, tales como revestimientos desprendibles de poliéster, incluyendo revestimientos desprendibles de poliéster recubiertos, tales como revestimientos desprendibles de poliéster siliconizados o revestidos con fluoro. En realizaciones específicas, el revestimiento desprendible es un revestimiento desprendible de poliéster recubierto de silicio, tales como los disponibles de Loparex Inc. (Iowa City, IA), incluyendo los vendidos como producto D 3.0 CL PET 4000E/000, con un espesor de aproximadamente 3 mils (+/- 10%). En otras realizaciones específicas, el revestimiento desprendible es un revestimiento desprendible de poliéster revestido con fluoropolímero, tales como los disponibles de 3M (St. Paul, MN), incluyendo los vendidos como Scotchpak™ 40 9744, que tiene un espesor de aproximadamente 2.9 mils (+/- 0.2 mils).

#### Métodos de Fabricación

45 Las composiciones descritas en este documento se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica. Como una etapa, las matrices poliméricas descritas en la presente invención se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica, tales como mezclar (mezcla) el al menos un polímero(s) acrílico(s) de función no ácido en forma de polvo o líquido con una cantidad apropiada de fármaco en la presencia de un solvente apropiado, tal como un solvente orgánico volátil, opcionalmente con otros excipientes. Para formar un producto final, la mezcla de fármaco/polímero/solvente se puede colar sobre un revestimiento desprendible (opcionalmente, a temperatura y presión ambiente) seguido por evaporación del o del(los) solvente(s) volátil(es), por ejemplo, a temperatura ambiente, temperatura ligeramente elevada, o mediante una etapa de calentamiento/secado, para formar la matriz polimérica que contiene el fármaco sobre un revestimiento desprendible. Se puede aplicar una capa de soporte preformada para formar un producto final.

Un método general de ejemplo para preparar un producto final unitario de una composición como se describe en este documento en una forma flexible, finita, es como sigue:

55 1. Se combinan cantidades apropiadas de uno o más polímeros acrílicos de función no ácido, solvente(s) y/o cosolvente(s) y excipiente(s) opcional(es), y se mezclan a fondo en un recipiente.

2. Se adiciona la anfetamina a la mezcla y se lleva a cabo la agitación hasta que el fármaco se mezcla de forma uniforme en la misma. (Alternativamente, todos los componentes se pueden combinar en un recipiente de mezcla tal como un tambor antes de que se produzca cualquier mezcla, y la mezcla se puede efectuar volteando el tambor).



3. La composición se transfiere a una operación de revestimiento donde se recubre sobre un revestimiento desprendible a un espesor especificado controlado. A continuación, la composición recubierta se hace pasar a través de un horno con el fin de expulsar todos los solventes de procesamiento volátiles.

5 4. La composición revestida sobre el revestimiento desprendible se pone entonces en contacto con una capa de soporte previamente preparada y se envuelve en rollos.

5. Los sistemas de administración de tamaño y forma apropiados se cortan con troquel del material en rollo y después se embolsan.

Como se ha establecido anteriormente, se puede preparar una capa de soporte mediante el laminado de una capa de película de poliéster y una capa de película de poliuretano, con un adhesivo aplicado entre las dos capas.

10 El orden de las etapas, la cantidad de los ingredientes y la cantidad y el tiempo de agitación o mezcla pueden ser variables de proceso importantes que dependerán de los polímeros, agentes activos, solventes y/o cosolventes específicos, y los excipientes opcionales utilizados en la composición, pero estos factores pueden ser ajustados por los expertos en el arte. El orden en el cual se lleva a cabo cada etapa del método se puede cambiar si es necesario sin desvirtuar la invención.

15 De acuerdo con cualquiera de las realizaciones de las composiciones descritas en este documento, el peso de recubrimiento de la matriz polimérica puede ser, en algunas realizaciones, desde aproximadamente 3 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 10 mg/cm<sup>2</sup>, en base al área de superficie activa de la matriz polimérica. Ejemplos de pesos de recubrimiento incluyen aproximadamente 3 mg/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 4 mg/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 5 mg/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 5.5 mg/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 6 mg/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 6.5 mg/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 7 mg/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 7.5 mg/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 8 mg/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 8.5 mg/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 9 mg/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 9.5 mg/cm<sup>2</sup>, y aproximadamente 10 mg/cm<sup>2</sup>. En realizaciones específicas, el peso de recubrimiento de la matriz polimérica es de aproximadamente 6.0 a aproximadamente 8.0 mg/cm<sup>2</sup>, incluyendo aproximadamente 7.0 mg/cm<sup>2</sup>, en base al área de superficie activa de la matriz polimérica.

25 De acuerdo con cualquiera de las realizaciones de las composiciones descritas en este documento, la anfetamina puede estar presente, en algunas realizaciones, en una cantidad desde aproximadamente 0.5 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 3 mg/cm<sup>2</sup>, en base al área de superficie activa de la matriz polimérica, tal como aproximadamente 1 mg/cm<sup>2</sup>, incluyendo aproximadamente 1.05 mg/cm<sup>2</sup>, en base al área de superficie activa de la matriz polimérica. Otras cantidades de ejemplo incluyen aproximadamente 0.75 mg/cm<sup>2</sup>, 0.8 mg/cm<sup>2</sup>, 0.9 mg/cm<sup>2</sup>, 1.0 mg/cm<sup>2</sup>, 1.05 mg/cm<sup>2</sup>, 1.1 mg/cm<sup>2</sup>, 1.2 mg/cm<sup>2</sup>, y 1.25 mg/cm<sup>2</sup>, 1.5 mg/cm<sup>2</sup>, 2.0 mg/cm<sup>2</sup>, 2.5 mg/cm<sup>2</sup>, y 3.0 mg/cm<sup>2</sup>.

30 De acuerdo con cualquiera de las realizaciones de composiciones descritas en este documento, el tamaño del producto final (por ejemplo, la composición en la forma de un sistema flexible, final) puede ser, en algunas realizaciones, en el intervalo desde aproximadamente 2 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 60 cm<sup>2</sup>, incluyendo desde aproximadamente 5 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 30 cm<sup>2</sup>, incluyendo aproximadamente 4.75 cm<sup>2</sup>, 5 cm<sup>2</sup>, 10 cm<sup>2</sup>, 15 cm<sup>2</sup>, 20 cm<sup>2</sup>, 25 cm<sup>2</sup>, y 30 cm<sup>2</sup>. En realizaciones específicas, el producto final incluye una cantidad de anfetamina de aproximadamente 1.05 mg/cm<sup>2</sup>, de tal manera, por ejemplo, un sistema flexible, finito de 5 cm<sup>2</sup> incluye aproximadamente 5.25 mg de anfetamina y sistemas finitos, flexibles que tienen un tamaño de 10 cm<sup>2</sup>, 15 cm<sup>2</sup>, 20 cm<sup>2</sup>, 25 cm<sup>2</sup>, y 30 cm<sup>2</sup> tienen cantidades proporcionadas de anfetamina.

#### Métodos de uso

40 Las composiciones descritas en este documento son útiles en métodos para la administración transdérmica de anfetamina, incluyendo métodos para tratar trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y/o narcolepsia. En tales realizaciones, una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de anfetamina como se describe en este documento se aplica por vía tópica a un sujeto que lo necesite.

45 Las composiciones descritas en este documento logran un flujo transdérmico de anfetamina (y/o una o más sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de la misma) que es suficiente para tener un efecto terapéutico. Como se utiliza en este documento, el "flujo" (también denominado "velocidad de permeación") se define como la absorción de un fármaco a través del tejido cutáneo o de mucosa, y se describe por la primera ley de difusión de Fick:

$$J = -D (dC/dx)$$

50 donde J es el flujo en g/cm<sup>2</sup>/s, D es el coeficiente de difusión del fármaco a través de la piel o mucosa en cm<sup>2</sup>/seg y dC/dx es el gradiente de concentración del fármaco a través de la piel o mucosa.

En algunas realizaciones, las composiciones consiguen la administración transdérmica de anfetamina durante un periodo de tiempo de aproximadamente 8 a 10 horas, incluyendo un período de tiempo de aproximadamente 9

horas, aunque la composición se puede aplicar durante un periodo de tiempo más corto o más largo. En algunas realizaciones, las composiciones consiguen administración transdérmica de cantidades terapéuticamente eficaces de anfetamina durante un periodo de tiempo de aproximadamente 8 a 10 horas, incluyendo un período de tiempo de aproximadamente 9 horas, aunque la composición se puede aplicar en el sitio de aplicación para un período de tiempo más corto o más largo.

De acuerdo con algunas realizaciones, las composiciones descritas en este documento alcanzan la administración de al menos aproximadamente 80% de la anfetamina dentro de un período de tiempo de aproximadamente 8 a 10 horas, incluyendo al menos aproximadamente 90% o más. Estas realizaciones ofrecen ventajas, tales como la capacidad de dejar las composiciones en su lugar sin resultar en la administración de anfetamina adicional, lo que puede no ser deseable una vez que se ha administrado la dosis prevista.

De acuerdo con otro aspecto, se proporcionan composiciones transdérmicas en la forma flexible, finita que presentan un período de inicio corto y una duración prolongada del efecto terapéutico. Los dos productos orales disponibles comercialmente, el producto Adderall® y el producto Vyvanse®, presentan uno o el otro efecto. Por ejemplo, Adderall® tiene un inicio rápido de aproximadamente 30 minutos, pero una duración del efecto terapéutico o solamente 6-8 horas. Por otra parte, Vyvanse® (un producto farmacéutico oral que comprende una cápsula de lisdexanfetamina dimesilato, un profármaco de d-anfetamina), tiene una duración del efecto terapéutico más larga, pero un período de inicio de aproximadamente 2 horas. Por el contrario, se proporcionan en este documento composiciones transdérmicas en la forma flexible, finita que consiguen un perfil de administración del fármaco que presenta tanto un inicio rápido como una duración prolongada del efecto terapéutico y, de este modo, consigue efectos farmacocinéticos deseables que hasta ahora no han sido posibles.

De este modo, de acuerdo con realizaciones específicas, se proporcionan en este documento composiciones transdérmicas en la forma flexible, finita que presentan un período de inicio de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos, o aproximadamente 45 a aproximadamente 60 minutos, incluyendo aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 60 minutos, y aproximadamente 75 minutos. Como se utiliza en este documento, "período de inicio" se refiere al tiempo que se tarda en alcanzar los niveles en sangre circulante (plasma) de anfetamina después de la aplicación de la composición, tales como niveles circulantes en sangre (plasma) de al menos aproximadamente 2 ng/mL, incluyendo aproximadamente 2 ng/mL a aproximadamente 5 ng/mL, o aproximadamente 3 ng/mL a aproximadamente 4 ng/mL. También se proporcionan en este documento composiciones transdérmicas en la forma flexible, finita que, adicional o alternativamente, presentan una duración del efecto terapéutico de al menos aproximadamente 12 horas, incluyendo de aproximadamente 12 a aproximadamente 16 horas, incluyendo de aproximadamente 14 horas, desde el momento de aplicación de la composición, cuando se elimina a aproximadamente 9 horas después de la aplicación. También se proporcionan en este documento composiciones transdérmicas en la forma flexible, finita que, adicional o alternativamente, presentan un agotamiento del fármaco de tal manera que al menos aproximadamente 85% a aproximadamente 93% del fármaco formulado en las composiciones, incluyendo aproximadamente 90%, se administra o se agota de la composición a aproximadamente 8-10 horas después de la aplicación, tal como a aproximadamente 9 horas después de la aplicación. (Los parámetros anteriores se describen con referencia a un período de aplicación de 9 horas porque los protocolos actualmente aprobados para la administración de parches transdérmicos de metilfenidato requieren su eliminación por aproximadamente 9 horas después de la aplicación. Este detalle no es limitante del alcance de la invención o de las propiedades de farmacocinética de las composiciones descritas en este documento).

De acuerdo con algunas realizaciones, las composiciones descritas anteriormente en este documento más detalladamente (por ejemplo, que comprenden una matriz polimérica y un soporte como se describe anteriormente en este documento y se ilustran en los ejemplos) presentan uno o más de (a) un periodo de inicio de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos, o aproximadamente 45 a aproximadamente 60 minutos, incluyendo de aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 60 minutos, y aproximadamente 75 minutos; (b) una duración del efecto terapéutico de al menos aproximadamente 12 horas, incluyendo de aproximadamente 12 a aproximadamente 16 horas, incluyendo de aproximadamente 14 horas, desde el momento de aplicación de la composición, cuando se elimina a aproximadamente 9 horas después de la aplicación; y/o (c) un agotamiento del fármaco de tal manera que al menos de aproximadamente 85% a aproximadamente 93% del fármaco formulado en las composiciones, incluyendo aproximadamente 90%, se administra o se agota de la composición a aproximadamente 8-10 horas después de la aplicación, tal como a aproximadamente 9 horas después de la aplicación. Sin embargo, este aspecto de la invención no se limita a estas realizaciones específicas.

Los siguientes ejemplos específicos se incluyen como ilustrativos de las composiciones descritas en este documento. Estos ejemplos no pretenden en modo alguno limitar el alcance de la invención. Otros aspectos de la invención serán evidentes para los expertos en el arte a los que pertenece la invención.

#### **Ejemplo 1A**

## ES 2 621 915 T3

Se prepara una composición de matriz polimérica con los siguientes componentes, en base al peso en seco de la matriz polimérica:

67.5% en peso de un polímero acrílico sensible a la presión compuesto por 50% de monómeros de metacrilato (MA) y 50% de monómeros de acrilato de 2-etilhexilo (2-EHA)

- 5 17.5% en peso de un polímero acrílico sensible a la presión compuesto por monómeros MA,

monómeros 2-EHA, monómeros de acrilato de butilo y monómeros que contienen un grupo amida 15% en peso de d-anfetamina

La matriz polimérica se aplica a un revestimiento desprendible y se seca.

- 10 Se prepara una capa de soporte laminada, mediante el laminado de una capa de película de poliuretano de 1.5 mils de espesor (ST-1882-82, Stevens Urethane) a una capa de película de poliéster de 0.5 mils de espesor (Mylar® 813, Dupont Teijin Film) con adhesivo SW-138 (Worthen Industries), aplicada a un espesor de aproximadamente 0.1 mils.

La capa de soporte se aplica a la matriz polimérica para formar un sistema flexible, finito con la capa de película de poliuretano adyacente a la capa de matriz polimérica.

### Ejemplo 1B

- 15 Se prepara una composición de matriz polimérica con los siguientes componentes, en base al peso seco de la matriz polimérica:

67.5% en peso de un polímero acrílico sensible a la presión compuesto por 50% de monómeros de metacrilato (MA) y 50% de monómeros de acrilato de 2-etilhexilo (2-EHA)

17.5% en peso de un polímero acrílico sensible a la presión compuesto por monómeros MA,

- 20 monómeros 2-EHA, monómeros de acrilato de butilo y monómeros que contienen un grupo amida 15% en peso de d-anfetamina

La matriz polimérica se aplica a un revestimiento desprendible y se seca.

- 25 Se prepara una capa de soporte laminada, mediante el laminado de una capa de película de poliuretano de 1.5 mils de espesor (ST-1882-82, Stevens Urethane) a una capa de película de poliéster de 0.5 mils de espesor (Mylar® 813, Dupont Teijin Film) con adhesivo SW-042 curado con el agente de curado SW-043 (Worthen Industries), aplicado a un espesor de aproximadamente 0.1 mils.

La capa de soporte se aplica a la matriz polimérica para formar un sistema flexible, finito con la capa de película de poliuretano adyacente a la capa de matriz polimérica.

### Ejemplo 2

- 30 El siguiente ejemplo evalúa la propensión de una capa de soporte como se describe en este documento para someterse a separación/delaminación cuando se expone al agua.

- 35 Los sistemas finitos, flexibles preparados como se describe en el Ejemplo 1B se sumergen en agua y no presentan ninguna delaminación después de 24 horas. Por el contrario, los sistemas finitos, flexibles preparados con capas de soporte constituidas por una capa de película de poliuretano y una capa de película de poliéster, sin adhesivo o adhesivos diferentes utilizados entre la capa de película de poliuretano y la capa de película de poliéster (ADCOTE™ 503E/F o ADCOTE™ 577/577B, ambas de Dow), mostraron una delaminación parcial después de 15 minutos y las capas de la capa de soporte laminada se delaminaron completamente después de 45 minutos.

### Ejemplo 3

- 40 El siguiente ejemplo evalúa la estabilidad de un sistema flexible, finito, tal como se describe en este documento con respecto a la producción de productos de degradación.

- 45 Los sistemas finitos, flexibles preparados como se describe en el Ejemplo 1B se almacenan durante 3.5 meses a 40°C y presentan una buena estabilidad, incluyen buena estabilidad con respecto al contenido de anfetamina y baja producción de productos de degradación. Por el contrario, los sistemas finitos, flexibles preparados con capas de soporte compuestas por una capa de película de poliuretano y una capa de película de poliéster, con diferentes adhesivos utilizados entre la capa de película de poliuretano y la capa de película de poliéster presentaron una mayor formación de productos de degradación, como se muestra a continuación.

Soporte	Contenido de anfetamina (mg/unidad)	Contenido de anfetamina (mg/g)	Número de degradantes detectados	Cantidad de degradantes (% p/p)
PU/PET con Bemis 3071	11.2	131.9	5	0.93
PU/PET con empaquetado gráfico AdCode 102E/F	10.3	132.9	7	1.69
Ejemplo 1B	13.5	168.1	2	0.38

**Ejemplo 4**

5 Se realizó un estudio clínico de fase I para evaluar la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad del sistema descrito en el Ejemplo 1B en niños con ADHD, utilizando el producto oral Adderall® XR como comparación. El diseño del estudio fue un estudio cruzado de 3 vías de una dosis unitaria aleatoria, de un solo centro, abierto, con tres períodos, con un período de lavado de al menos 4 días entre tratamientos.

Tratamiento A: sistema de 8.4 mg/8.0 cm<sup>2</sup> aplicado durante 9 horas

Tratamiento B: Sistema de 8.4 mg/8.0 cm<sup>2</sup> aplicado durante 12 horas

Tratamiento C: una cápsula de 10 mg de Adderall® XR

10 Se extrajeron muestras de sangre periódicamente durante 48 horas y se analizaron para d- y 1-anfetamina. En la Figura 1A y 1B (vista ampliada de 0-24 horas) se muestran los resultados (conc. de d-anfetamina (mg/mL) frente al tiempo). Como se ve en las figuras, los sistemas del Ejemplo 1 presentan inicio rápido y administración sostenida del fármaco.

Inicio

Tratamiento	Tiempo (h)	d-anfetamina (ng/mL)
A	0.5	0.94
B		1.65
C		3.17
A	1.0	3.59
B		4.77
C		9.11
A	1.5	9.45
B		10.21
C		13.84
A	2.0	13.83
B		14.11
C		16.27

15

Duración

Tratamiento	Tiempo (h)	d-anfetamina (ng/mL)
A	14	20.02
B		20.46
C		13.16
A	16	18.04
B		18.08
C		11.56
A	24	9.88
B		10.09
C		6.04
A	36	<0.5
B		<0.5
C		<0.5

- 5 Para el tratamiento A, los sistemas estaban aproximadamente 89% agotados después de 9 horas, y se administró una dosis aparente de aproximadamente 6.9 mg después de 9 horas. Para el tratamiento B, los sistemas tenían un agotamiento de aproximadamente 93% después de 12 horas y se administró una dosis aparente de aproximadamente 7.1 mg después de 12 horas. La biodisponibilidad relativa de d-anfetamina durante 24 horas se calculó de la siguiente manera:

Tratamiento A/Tratamiento C (Oral) = 96%

Tratamiento B/Tratamiento C (Oral) = 92%

Tratamiento A/Tratamiento B = 106%

- 10 La biodisponibilidad relativa aparente promedio transdérmica vs. oral en el estudio fue de aproximadamente 90-100%. Ambos tratamientos transdérmicos alcanzaron perfiles de tiempo/concentración de anfetamina similares a Adderall® XR, aunque Adderall® XR tuvo un período de inicio más corto (aproximadamente 0.1 horas en comparación con aproximadamente 0.5 horas) y los tratamientos transdérmicos mostraron mayores concentraciones plasmáticas después de aproximadamente 6 horas en comparación con Adderall® XR.
- 15 También se evaluaron las propiedades de desgaste. Para el tratamiento A, el 88% de los sistemas presentaron una buena adhesión (esencialmente no se despegó de la piel) durante el período de aplicación de 9 horas. Para el tratamiento B, el 94% de los sistemas presentaron una buena adhesión (esencialmente no se despegó de la piel) durante el período de aplicación de 12 horas. Para el tratamiento A, el 41% no dejó residuos adhesivos y el 47% dejó un residuo ligero de adhesivo (algunos no se evaluaron). Para el tratamiento B, el 78% no dejó residuos adhesivos y el 17% dejó un residuo ligero de adhesivo (algunos no se evaluaron).
- 20

En general, los sistemas transdérmicos eran seguros y tolerables con un perfil de seguridad similar al del producto de referencia Adderall® XR.

### Ejemplo 5

- 25 Se realizó un estudio clínico para evaluar la farmacocinética de diferentes dosis de sistemas formulados como se describe en el Ejemplo 1 en niños con ADHD. El diseño del estudio fue un estudio cruzado de 3 vías de una dosis unitaria aleatoria, de un solo centro, abierto, con tres períodos, con un período de lavado de 7 días entre los tratamientos.

Tratamiento A: sistema de 5 mg/4.76 cm<sup>2</sup> aplicado durante 9 horas

Tratamiento B: sistema de 10 mg/9.52 cm<sup>2</sup> aplicado durante 9 horas

Tratamiento C: sistema de 20 mg/19.05 cm<sup>2</sup> aplicado durante 9 horas

5 Se extrajeron muestras de sangre periódicamente durante 36 horas y se analizaron para d- y l-anfetamina. En la Figura 2 se muestran los resultados (conc. de d-anfetamina (mg/mL) frente al tiempo). Como se ve en la figura, los sistemas del Ejemplo 1 muestran inicio rápido y administración sostenida del fármaco, con un perfil de concentración en plasma dependiente de la dosis.

10 Para el tratamiento A, los sistemas estaban aproximadamente 89% agotados después de 9 horas, y se administró una dosis aparente de aproximadamente 4.42 mg después de 9 horas, con un tiempo de inicio medio de aproximadamente 0.6 horas, una C<sub>max</sub> media de aproximadamente 18.8 ng/mL, un T<sub>max</sub> medio de 9.00 horas, y una AUC media (24 horas) de 282.56 ng\*hr/mL. Para el tratamiento B, los sistemas estaban aproximadamente 91% agotados después de 9 horas y se administró una dosis aparente de aproximadamente 9.01 mg después de 9 horas, con un tiempo de inicio medio de aproximadamente 0.4 horas, una C<sub>max</sub> media de aproximadamente 39.7 ng/mL, un T<sub>max</sub> medio de 7.2 horas, y una AUC media (24 horas) de 582.17 ng\*hr/mL. Para el tratamiento C, los sistemas se agotaron aproximadamente 90% después de 9 horas y se administró una dosis aparente de aproximadamente 18.0 mg después de 9 horas, con un tiempo de inicio medio de aproximadamente 0.4 horas, una C<sub>max</sub> media de aproximadamente 85.4 ng/mL, un T<sub>max</sub> medio de 6.9 horas, y una AUC media (24 horas) de 1260.60 ng\*hr/mL.

15 En general, los sistemas transdérmicos presentaron perfiles farmacocinéticos lineales sobre dosis que varían de 5 a 20 mg.

## REIVINDICACIONES

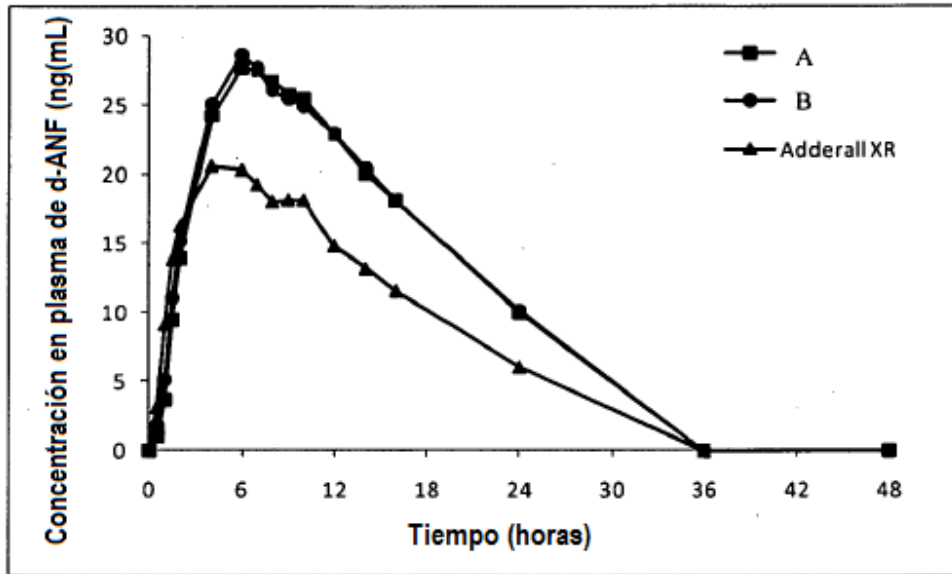
1. Una composición para la administración transdérmica de anfetamina en la forma de un sistema flexible, finito para aplicación tópica, que comprende (i) una matriz polimérica que comprende anfetamina o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma y (ii) una capa de soporte que comprende (a) una capa de película de poliuretano y (b) una capa de película de poliéster, en donde un adhesivo de poliuretano está dispuesto entre la capa de película de poliuretano y la capa de película de poliéster, en donde la capa de película de poliuretano de la capa de soporte está adyacente a la matriz polimérica.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde la capa de película de poliuretano está compuesta por un polímero poliéter de poliuretano aromático.
3. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la capa de película de poliuretano tiene un espesor de 38.1  $\mu\text{m}$  (1.5 mils) o desde 10.2  $\mu\text{m}$  (0.4 mils) a 15.2  $\mu\text{m}$  (0.6 mils).
4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el adhesivo de poliuretano de la capa de soporte se selecciona del grupo que consiste en uretanos de poliéter terminados en isocianato y uretanos de poliéster terminados en isocianato, que opcionalmente se pueden curar o formar parte de un adhesivo de dos componentes.
5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la anfetamina es la base libre de d-anfetamina.
6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la matriz polimérica comprende al menos un polímero acrílico, en donde opcionalmente la matriz polimérica comprende al menos un polímero acrílico de función no ácido.
7. La composición de la reivindicación 6, en donde al menos un polímero acrílico de función no ácido incluye (i) monómeros de acrilato de metilo y acrilato de 2-etilhexilo y, opcionalmente, monómeros de metacrilato de metilo o (ii) acrilato de metilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo y monómeros que contienen un grupo amida, y, opcionalmente, monómeros de metacrilato de metilo.
8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la matriz polimérica comprende 10-20% en peso de anfetamina o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma.
9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la matriz polimérica comprende (a) primer polímero acrílico de función no ácido, que incluye 50% de monómeros de acrilato de metilo y 50% de monómeros de acrilato de 2-etilhexilo, en base al peso del primer polímero acrílico; (b) un segundo polímero acrílico de función no ácido que incluye monómeros de acrilato de metilo, monómeros de acrilato de 2-etilhexilo, monómeros de acrilato de butilo y monómeros que contienen un grupo amida, y (c) 10-20% en peso de anfetamina o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma.
10. La composición de la reivindicación 8, en donde la matriz polimérica consiste en 67.5% en peso de dicho primer polímero acrílico de función no ácido, 17.5% en peso de dicho segundo polímero acrílico de función no ácido y 15% en peso de anfetamina, en base al peso seco total de la matriz polimérica.
11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la matriz polimérica tiene un peso de recubrimiento de 6-8  $\text{mg}/\text{cm}^2$ , en base al área de superficie activa de la matriz polimérica; en donde la composición comprende 1  $\text{mg}/\text{cm}^2$  de anfetamina; y/o en donde el sistema flexible, finito tiene un tamaño de 2  $\text{cm}^2$  a 60  $\text{cm}^2$ .
12. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un revestimiento desprendible.
13. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición libera anfetamina durante un periodo de tiempo de 8-10 horas.
14. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición es estable frente a la formación de degradantes.
15. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición presenta, después del almacenamiento a 40°C, durante 3.5 meses, la formación de hasta un máximo de 1.0% p/p de degradantes, en base al peso total de anfetamina o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma formulado en la composición.

## ES 2 621 915 T3

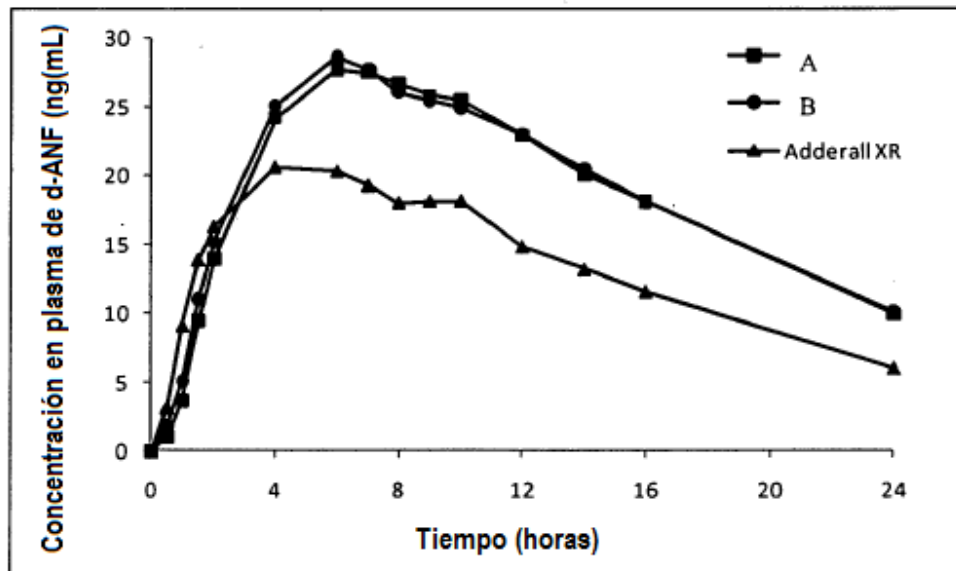
16. Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en la administración transdérmica de anfetamina a la piel o mucosa de un sujeto que lo necesite.
17. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o la composición para el uso de la reivindicación 16, en donde la composición presenta un período de inicio desde 30 minutos a 90 minutos.
- 5 18. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o la composición para el uso de la reivindicación 16, en donde la composición presenta una duración del efecto terapéutico de al menos 12 horas desde el momento de aplicación de la composición, cuando se retira a 9 horas después de la aplicación.
19. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o la composición para el uso de la reivindicación 16, en donde el 85% al 93% del fármaco en la composición se agota a las 8-10 horas después de la aplicación.
- 10 20. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en la estimulación del sistema nervioso central, tratamiento del trastorno por déficit de atención (ADD), tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) o tratamiento de la narcolepsia.



**FIGURA 1A**



**FIGURA 1B**



**FIGURA 2**

