

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 784**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61F 13/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.10.2004 PCT/US2004/035556**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2005 WO05042055**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2004 E 04810038 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 1682061**

54 Título: **Dispositivo de administración transdérmica de fármacos**

30 Prioridad:

**28.10.2003 US 515306 P**

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

**26.07.2017**

73 Titular/es:

**NOVEN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
11960 S.W. 144TH STREET  
MIAMI, FL 33186, US**

72 Inventor/es:

**KANIOS, DAVID P.;  
HARTWIG, ROD;  
MANTELLE, JUAN A. y  
HOUZE, DAVID W.**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 626 784 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**

Dispositivo de administración transdérmica de fármacos

**5 Campo técnico**

Esta invención se refiere en general a sistemas de administración transdérmica de fármacos, y más particularmente a composiciones de matriz adhesiva farmacéuticamente aceptables. La invención se refiere adicionalmente a sistemas de administración transdérmica de fármacos en los que la permeación del fármaco, las velocidades de liberación y los perfiles se pueden modular selectivamente dentro del sistema de administración transdérmica de fármacos.

La presente invención se refiere a sistemas de administración transdérmica, a su método de fabricación y al método de uso. En particular, la presente invención se refiere a un sistema de administración transdérmica de fármacos para su uso en el tratamiento del trastorno de déficit de atención o para su uso en la supresión del apetito, comprendiendo dicha composición una capa protectora; al menos una capa de revestimiento adhesiva que comprende al menos un polímero de base acrílica, estando fijada una primera superficie de dicha al menos una capa de revestimiento adhesiva sobre una superficie de dicha capa protectora; al menos una capa de la composición vehículo que comprende al menos un polímero de base acrílica, estando fijada una primera superficie de dicha al menos una capa de la composición vehículo a una segunda superficie de dicha al menos una capa de revestimiento adhesiva y un revestimiento desprendible extraíble fijado a una segunda superficie de dicha al menos una capa de la composición vehículo, en el que dicha al menos una capa de la composición vehículo incluye una cantidad terapéuticamente eficaz a base de base de d-anfetamina o a base de d-anfetamina y de base de l-anfetamina incorporada en la al menos una capa de la composición vehículo y en el que el peso de revestimiento, el componente monomérico y/o la funcionalidad de dicha capa de revestimiento adhesiva se diseñan selectivamente para controlar el flujo de fármaco a partir de dicha composición para la administración transdérmica de fármacos.

La capa revestida adhesiva o el revestimiento desprendible se procesa o fabrica separadamente de las capas vehículo de fármaco poliméricas y/o adhesivas para prevenir o minimizar la pérdida de fármaco u otros componentes del sistema y combinarse antes de la aplicación tópica. La velocidad y perfil de liberación del fármaco puede controlarse adicionalmente ajustando ciertas características de los propios polímeros y/o adhesivos o del método de fabricación del sistema, en relación con las propiedades del agente activo en este sistema transdérmico.

**Antecedentes de la invención**

El uso de un sistema de administración transdérmica de fármacos como un medio para administrar cantidades terapéuticamente eficaces de un agente activo es bien conocido en la técnica. Los dispositivos o sistemas transdérmicos se pueden clasificar de muchas maneras diferentes, pero los comúnmente llamados parches transdérmicos, incorporan el agente activo en un vehículo, habitualmente una formulación adhesiva polimérica y/o sensible a la presión.

En el diseño y el rendimiento de tales dispositivos de administración de fármacos influyen muchos factores, tales como los propios fármacos, las características físicas y químicas de los componentes del sistema y su rendimiento/comportamiento en comparación con otros componentes del sistema una vez combinados, las condiciones externas/ambientales durante la fabricación y almacenamiento posterior, las propiedades del sitio tópico de aplicación, la velocidad e inicio de liberación del fármaco deseados, el perfil de administración del fármaco y la duración prevista de la administración. El coste, la apariencia, el tamaño y la facilidad de fabricación son también consideraciones importantes. El objetivo es proporcionar la capacidad de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco de acuerdo con la terapia o tratamiento deseado.

El diseño más simple es aquél en el que el fármaco se incorpora en una capa vehículo adhesiva sensible a la presión, cada superficie de la cual está fijada a una película/capa polimérica, sirviendo una como soporte (para anclar la capa vehículo y el paso de control de las influencias ambientales y los componentes del sistema durante el uso) y la otra como un revestimiento extraíble (para proteger la capa vehículo antes del uso, pero que se extrae tras la aplicación tópica de la capa vehículo). Sin embargo, al abordar todos los factores de diseño y rendimiento y consideraciones para lograr el objetivo, este sistema por sí solo no siempre puede proporcionar el mejor método.

A este respecto, la velocidad de liberación de un fármaco se ve afectada por su grado de saturación y solubilidad en la composición vehículo. Dependiendo del propio agente activo o de la dosificación necesaria para ser terapéuticamente eficaz, la cantidad de fármaco que se necesita para incorporarse en un único vehículo adhesivo o composición de matriz (es decir, carga de fármaco) puede afectar adversamente o ser afectada adversamente por dicho vehículo o matriz.

Las composiciones vehículo de fármacos requieren generalmente uno o más disolventes de procesamiento, habitualmente disolventes orgánicos, en los que incorporar el agente activo y/o permitir que el vehículo polimérico/adhesivo se recubra más fácilmente sobre un revestimiento protector o de liberación. La eliminación de

tales disolventes es necesaria para evitar problemas asociados con cantidades de disolventes residuales, tales como irritación en el sitio tópico de aplicación, degradación del fármaco, inestabilidad del fármaco, pérdida de propiedades adhesivas o cohesivas que afectan la fijación del sistema al usuario y pérdida de la cantidad o velocidad de liberación deseados. La eliminación del disolvente requiere que se apliquen temperaturas elevadas a la composición vehículo para evaporar tales disolventes. Pero al mismo tiempo, la eliminación de disolventes mediante el uso de temperaturas elevadas también puede eliminar o evaporar otros componentes deseables, tales como el agente activo y los potenciadores de la permeación del fármaco. Su pérdida puede incluso ocurrir a temperaturas por debajo de las cuales tales componentes de otro modo se podrían volatilizar en virtud de su interacción entre sí y con los otros componentes vehículo (volatilidad o reactividad relativa).

Esto es particularmente problemático para los fármacos que son sustancias controladas (para las cuales la Administración de Alimentos y Fármacos requiere una contabilidad estricta durante el proceso de fabricación) y/o para los fármacos que tienen puntos de ebullición o de fusión relativamente bajos, tales como fármacos de bajo peso molecular y fármacos en forma de base libre.

Otro problema que a menudo existe con los fármacos de bajo peso molecular, particularmente aquellos que son líquidos a temperatura ambiente o próxima a la temperatura ambiente, es el efecto plastificante que tales fármacos tienen sobre los polímeros vehículo en el sistema de administración transdérmica de fármacos. Concretamente, la composición se convierte en "pegajosa o gomosa" dando como resultado la pérdida suficiente de las características adhesivas y/o cohesivas y por lo tanto inadecuada para pegarse a la piel o a la mucosa del usuario. Aunque el uso de concentraciones bajas de fármaco puede disminuir los efectos deletéreos para las propiedades adhesivas o cohesivas del vehículo, una baja concentración puede dar lugar a dificultades para conseguir una velocidad de liberación aceptable y el fármaco puede perderse durante el procesamiento. De forma similar, el aumento de las concentraciones de polímero aumentando el espesor o el área superficial de la composición vehículo proporciona poca flexibilidad para controlar eficazmente la velocidad de liberación de una variedad de fármacos. Por lo tanto, merecería la pena proporcionar un sistema de administración transdérmica que permita mantener las características adhesivas de la capa que contiene el fármaco, proporcionando al mismo tiempo el control deseado de la velocidad y perfil de liberación del sistema.

La formulación con fármacos de bajo peso molecular que son líquidos a temperatura ambiente o próxima a la temperatura ambiente es particularmente más difícil en las composiciones de la capa vehículo adhesiva debido a que dichos fármacos penetran más rápidamente o fácilmente en la piel o en la mucosa. Tales sistemas a menudo no pueden ser adecuadamente optimizados para controlar el inicio de la liberación (es decir, ralentizar o retardar) y/o mantener la liberación durante una duración prolongada de liberación sin comprometer otros factores y consideraciones de diseño y rendimiento.

El documento US 2003/0170195 A divulga una composición dérmica que comprende una combinación de polímeros de base acrílica y por ejemplo d-anfetamina.

Con respecto a la d-anfetamina en forma de base libre, un fármaco de bajo peso molecular particularmente preferido que es líquido a temperatura ambiente o próxima a la temperatura ambiente, surgen múltiples problemas cuando se fabrica con disolventes de procesamiento. El fármaco es volátil a temperatura ambiente. El fármaco se degrada en presencia de ciertos disolventes, particularmente acetato de etilo. El fármaco se degrada en forma de carbonato en presencia del dióxido de carbono que normalmente se encuentra en el aire atmosférico. Por consiguiente, la fabricación de un sistema transdérmico que utiliza disolventes de procesamiento y libera eficazmente tal fármaco es aún más problemática.

Además, a menudo se prefieren las composiciones vehículo transdérmicas basadas en polímeros adhesivos acrílicos sensibles a la presión por su capacidad para incorporar o solubilizar muchos fármacos. Con el fin de proporcionar propiedades de desgaste y de liberación del fármaco de la composición adecuadas, los adhesivos sensibles a la presión de base acrílica se polimerizan generalmente con monómeros funcionales para proporcionar grupos funcionales sobre el adhesivo de base acrílica. Un problema asociado con el uso de tales polímeros de base acrílica con grupos funcionales es que debido a la solubilidad generalmente alta del fármaco, generalmente debe incorporarse en la composición una gran cantidad de fármaco para saturarla y proporcionar una liberación adecuada del fármaco en la piel del usuario. Cuando se usa con fármacos de bajo peso molecular o sustancias controladas, la pérdida del fármaco en el proceso de fabricación de nuevo puede ser un problema importante.

Se ha intentado utilizar membranas de control de la velocidad y/o capas múltiples y disolver o suspender ciertos fármacos en composiciones vehículo de tipo termoplástico sin el uso de disolventes. Estos dispositivos de administración de fármacos generalmente no permiten una gran cantidad de flexibilidad para controlar eficazmente la velocidad de liberación de una variedad de fármacos, lo que a su vez limita enormemente su aplicación terapéutica y son caros o pesados de fabricar. Además, a menudo se requieren múltiples capas adhesivas para fijar las otras capas o membranas entre sí y/o al sitio de aplicación tópica.

Por lo tanto, sería deseable proporcionar un sistema para su uso con d-anfetamina o d-anfetamina y l-anfetamina, en el que la velocidad y perfil de permeación se puedan ajustar fácilmente a la vez que se proporciona una

composición vehículo que contiene un agente activo formulada de una manera simple y rentable. Sería además ventajoso evitar la pérdida de fármaco que habitualmente se observa en métodos de fabricación que requieren un calentamiento o secado a alta temperatura después de la adición de un fármaco a la composición vehículo.

## 5 Sumario de la invención

Basándose en lo anterior, es un objeto de la presente invención superar las limitaciones de los sistemas transdérmicos anteriores y proporcionar un sistema de administración transdérmica de fármacos que permita la modulación selectiva de la permeación del fármaco y las velocidades y perfiles de liberación.

Otro objeto es proporcionar un sistema transdérmico que sea sencillo y económico de fabricar, a la vez que se evita o minimiza la pérdida de fármaco y/u otros componentes volátiles en la composición. La presente invención proporciona un sistema de administración transdérmica de fármacos para su uso en el tratamiento del trastorno de déficit de atención o para su uso en la supresión del apetito, comprendiendo dicha composición una capa protectora; al menos una capa de revestimiento adhesiva que comprende al menos un polímero de base acrílica, estando fijada una primera superficie de dicha al menos una capa de revestimiento adhesiva sobre una superficie de dicha capa protectora; al menos una capa de la composición vehículo que comprende al menos un polímero de base acrílica, estando fijada una primera superficie de dicha al menos una capa de la composición vehículo a una segunda superficie de dicha al menos una capa de revestimiento adhesiva y un revestimiento desprendible extraíble fijado a una segunda superficie de dicha al menos una capa de la composición vehículo, en el que dicha al menos una capa de la composición vehículo incluye una cantidad terapéuticamente eficaz a base de base de d-anfetamina o a base de d-anfetamina y de base de l-anfetamina incorporada en la al menos una capa de la composición vehículo y en el que el peso de revestimiento, el componente monomérico y/o la funcionalidad de dicha capa de revestimiento adhesiva se diseñan selectivamente para controlar el flujo de fármaco a partir de dicha composición para la administración transdérmica de fármacos.

El material compuesto de soporte que comprende un revestimiento adhesivo que no contiene fármaco, que puede contener componentes de bajo punto de ebullición o volátiles tales como potenciadores de la permeación, se fija o se aplica a la capa impermeable al fármaco. La capa vehículo del agente activo que comprende una composición adhesiva sensible a la presión y el fármaco incorporado en la misma se fija al material compuesto de soporte. El revestimiento polimérico está diseñado para proporcionar un control de la velocidad de permeación, el inicio y el perfil del agente activo del sistema. La composición vehículo del agente puede comprender una o más capas. La composición vehículo del agente puede comprender al menos una capa formada por una combinación de al menos un polímero de base acrílica y al menos un polímero a base de silicona que sirve como una composición adhesiva sensible a la presión para aplicar el sistema a la dermis o una combinación de polímeros de base acrílica. El revestimiento de base acrílica que no contiene fármaco está diseñado para interactuar con la capa o capas de composición de fármaco.

La invención se refiere también a métodos de fabricación de un sistema de administración transdérmico según se define en las reivindicaciones 39 y 41.

La velocidad de liberación, el inicio de la liberación (tiempo de retardo) y el perfil de liberación del fármaco pueden ser modulados selectivamente por uno o más de (a) aumentando o disminuyendo el grosor o el peso del revestimiento del revestimiento adhesivo de base acrílica por  $\text{cm}^2$  como se aplica a la capa protectora del sistema, (b) manipulando el resto o funcionalidad del revestimiento adhesivo de base acrílica y (c) manipulando la composición monomérica y/o relaciones del revestimiento adhesivo de base acrílica. O bien el revestimiento que no contiene fármaco o bien la composición vehículo deben ser también un adhesivo sensible a la presión cuando se usa como área de fijación a la piel o mucosa del usuario. La composición vehículo del fármaco puede estar comprendida por (a) uno o más polímeros de base acrílica que tienen una o más funcionalidades solas o en combinación con (b) uno o más polímeros a base de silicona que tienen uno o más contenidos de silanol (taponamiento) y/o relación resina a polímero y están presentes en proporciones para proporcionar una solubilidad deseada para el fármaco. Se puede lograr una manipulación adicional de la liberación, inicio y perfiles del fármaco variando las concentraciones del fármaco en el vehículo cargado con fármaco.

Para una mejor comprensión de la presente invención, junto con otros objetivos adicionales de la misma, se hace referencia a la siguiente descripción, considerada conjuntamente con los dibujos adjuntos, y su alcance se indicará en las reivindicaciones adjuntas.

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra una vista esquemática en sección transversal de un dispositivo de administración transdérmica de acuerdo con una realización de la invención antes de su uso.

La Figura 2 muestra una sección transversal esquemática del conjunto agente-vehículo y del conjunto de capa protectora de acuerdo con la realización de la presente invención como se muestra en la Figura 1, antes de la laminación conjunta.

La Figura 3 es una representación gráfica de los efectos sobre la liberación, inicio y perfil del fármaco d-anfetamina con diferentes proporciones de adhesivos de base acrílica no funcionales en el revestimiento polimérico.

La Figura 4 es una representación gráfica de los efectos sobre la liberación, inicio y perfil del fármaco d-anfetamina con diferentes concentraciones de monómeros con funcionalidad carboxi en adhesivos de base acrílica en el revestimiento polimérico.

La Figura 5 es una representación gráfica de los efectos sobre la liberación, inicio y perfil del fármaco d-anfetamina con diferentes pesos de revestimiento de un revestimiento adhesivo de base acrílica.

### Descripción detallada de las realizaciones preferidas

En la siguiente descripción, se describen realizaciones de la invención y se usan términos para describir tales realizaciones, en las que:

El término "tópico" o "tópicamente" se usa en la presente memoria en su significado convencional como referente al contacto directo con un sitio anatómico o área superficial en un mamífero incluyendo piel, dientes, uñas y mucosa.

El término "mucosa" tal como se utiliza en la presente memoria significa cualquier membrana o superficie anatómica húmeda de un mamífero tal como las superficies oral, bucal, vaginal, rectal, nasal u oftálmica. De forma similar, se entiende que "piel" incluye mucosa, lo que incluye además mucosa oral, bucal, nasal, rectal y vaginal.

El término "transdérmico" se refiere a la liberación, administración o aplicación de un fármaco por medio del contacto directo con el tejido, tal como piel o mucosa. Dicha liberación, administración o aplicación también se conoce como percutánea, dérmica, transmucosa y bucal.

Como se usa en la presente memoria, los términos "combinación" y "mezcla" se usan en la presente memoria para indicar que no hay, o prácticamente no se produce ninguna reacción química o reticulación (distinta de la simple unión a través del H) entre los diferentes polímeros de la matriz polimérica. Sin embargo, la reticulación entre un único componente polimérico se considera que está completamente dentro del alcance de la presente invención.

El término "adhesivo" significa una sustancia, inorgánica u orgánica, natural o sintética, que es capaz de unirse a la superficie en el sitio de aplicación tópico deseado por sí misma o que funciona como un adhesivo por mezcla con agentes de pegajosidad, plastificantes, agentes de reticulación u otros aditivos. En la realización más preferida, el vehículo de la presente invención es un "adhesivo sensible a la presión", el cual se refiere a un material viscoelástico que se adhiere instantáneamente a la mayoría de los sustratos con la aplicación de una presión muy ligera y que permanece permanentemente pegajoso. Una composición polimérica o dérmica es un adhesivo sensible a la presión dentro del significado del término tal como se utiliza en la presente memoria si tiene las propiedades adhesivas de un adhesivo sensible a la presión per se o funciona como un adhesivo sensible a la presión por mezcla con agentes de pegajosidad, plastificantes o de otros aditivos.

Como se usa en la presente memoria, una "composición polimérica de dos o más polímeros" se define como una combinación física de al menos dos polímeros y puede incluir 3 o más polímeros. Los dos o más polímeros pueden incluir los polímeros de base acrílica descritos en la presente memoria y pueden incluir opcionalmente otros polímeros descritos más detalladamente a continuación.

El término polímero "de base acrílica" se define como cualquier polímero de poliacrilato, poliacrílico, acrilato y acrílico. Los polímeros de base acrílica pueden ser cualquiera de los homopolímeros, copolímeros, terpolímeros y similares de diversos ácidos o ésteres acrílicos. Los polímeros de base acrílica útiles en la práctica de la invención son polímeros de uno o más monómeros de ácidos acrílicos y otros monómeros copolimerizables. Los polímeros de base acrílica también incluyen copolímeros de acrilatos y/o metacrilatos de alquilo y/o monómeros secundarios copolimerizables. Los polímeros de base acrílica con grupos funcionales como se describen más detalladamente a continuación, se copolimerizan con monómeros funcionales.

Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, la "funcionalidad" se define ampliamente como una medida del tipo y cantidad de grupos funcionales que tiene un polímero de base acrílica particular. Esta definición también abarca polímeros de base acrílica que no tienen o prácticamente no tienen ningún grupo funcional.

Tal como se usa en la presente memoria, "monómeros o grupos funcionales", son unidades monoméricas en polímeros de base acrílica que tienen grupos químicos reactivos que modifican directamente los polímeros de base acrílica o proporcionan sitios para reacciones adicionales. Ejemplos de grupos funcionales incluyen grupos carboxilo, epoxi e hidroxilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "polímero de base acrílica no funcional" se define como un polímero de base acrílica que no tiene o prácticamente no tiene restos funcionales reactivos presentes en el componente acrílico. Estos son generalmente ésteres acrílicos que pueden copolimerizarse con otros monómeros

que no tienen grupos funcionales, tales como acetato de vinilo.

El término "vehículo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier material no acuoso conocido en la técnica como adecuado para la administración transdérmica de fármacos, e incluye cualquier material polimérico en el que un agente activo puede solubilizarse en combinación o mezcla con los otros componentes de la composición. Los materiales poliméricos comprenden preferiblemente adhesivos y, en particular, adhesivos sensibles a la presión. El material vehículo se usa generalmente en una cantidad de aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, y preferiblemente de aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, en peso basado en el peso seco de la composición de la capa protectora total.

La expresión "composición vehículo" también puede referirse a potenciadores, disolventes, codisolventes y otros tipos de aditivos útiles para facilitar la administración transdérmica de fármacos.

Las composiciones vehículo de la presente invención también pueden contener uno o más disolventes y/o codisolventes no acuosos. Tales disolventes y/o codisolventes son los conocidos en la técnica y son sustancias no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, preferiblemente líquidos no acuosos, que no afectan prácticamente negativamente a las propiedades adhesivas o a la solubilidad de los agentes activos a las concentraciones usadas. El disolvente y/o codisolvente puede ser para el agente activo o para los materiales vehículo, o para ambos.

Disolventes adecuados incluyen líquidos volátiles de procesamiento tales como alcoholes (por ejemplo, alcoholes metílico, etílico, isopropílico y cloruro de metileno); cetonas (por ejemplo, acetona); hidrocarburos aromáticos tales como derivados del benceno (por ejemplo, xilenos y toluenos); alcanos y cicloalcanos de bajo peso molecular (por ejemplo, hexanos, heptanos y ciclohexanos); y ésteres del ácido alcanico (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isobutilo, acetato de n-butilo, isobutirato de isobutilo, acetato de hexilo, acetato de 2-etilhexilo o acetato de butilo) y combinaciones y mezclas de los mismos. Otros codisolventes adecuados incluyen alcoholes polihídricos, que incluyen glicoles, trioles y polioles tales como etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, trimetilenglicol, butilenglicol, polietilenglicol, hexilenglicol, polioxietileno, glicerina, trimetilpropano, sorbitol, polivinilpirrolidona y similares. Como alternativa, los codisolventes pueden incluir éteres de glicol tales como éter monoetilico de etilenglicol, ésteres de glicol, ésteres de éter de glicol tales como acetato de éter monoetilico de etilenglicol y diacetato de etilenglicol; ácidos grasos saturados e insaturados, aceite mineral, fluido de silicona, lecitina, derivados de retinol y similares y éteres, ésteres y alcoholes de ácidos grasos. Como se describirá con más detalle a continuación, los disolventes o codisolventes usados de acuerdo con la invención son deseablemente un disolvente de baja volatilidad que no requiere temperaturas excesivas para su evaporación.

El término "solubilizado" pretende indicar que en la composición vehículo existe una dispersión o disolución íntima del agente activo a nivel cristalino, molecular o iónico, de manera que los cristales del agente activo no pueden ser detectados usando un microscopio que tenga un aumento de 25X. Como tal, se considera que el agente activo en la presente memoria está en forma "no cristalizada" cuando está en las composiciones de la presente invención.

Tal como se utiliza en la presente memoria, "flujo" se define como la absorción percutánea de fármacos a través de la piel y se describe por la primera ley de difusión de Fick:

$$J = -D \left( \frac{dC_m}{dx} \right),$$

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

Tal como se utiliza en la presente memoria, "terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un agente activo que es suficiente para conseguir el efecto o resultado local o sistémico deseado, tal como prevenir, curar, diagnosticar, mitigar o tratar una enfermedad o afección, cuando se aplica tópicamente durante la duración del uso previsto. Las cantidades necesarias se conocen de la bibliografía o pueden determinarse por métodos conocidos en la técnica, pero generalmente oscilan de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20.000 mg y preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1.000 mg y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg por adulto humano o mamífero de aproximadamente 75 kg de peso corporal por 24 horas.

El término "aproximadamente" y el uso de intervalos en general, con o sin calificación por el término aproximadamente, significa que el número comprendido no está limitado al número exacto aquí expuesto y está destinado a referirse a intervalos prácticamente dentro del intervalo citado sin apartarse del alcance de la invención.

El término "usuario" o "sujeto" pretende incluir todos los mamíferos de sangre caliente, preferiblemente seres humanos.

A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto con conocimientos normales en la técnica al que pertenece la invención.

- Haciendo referencia a la FIG. 1, la realización más preferida de la invención, el sistema de administración transdérmica de fármacos **10** comprende una capa de la composición vehículo **12** que incorpora el agente activo. La superficie **14** de la capa vehículo adhesiva **12** está fijada al revestimiento desprendible **15** para proteger la capa vehículo antes de su uso pero que se desprende tras la aplicación tópica de la capa vehículo a la piel o mucosa del usuario. Un revestimiento polimérico y/o adhesivo que no contiene fármaco **18** está fijado a la capa protectora **20** sobre una superficie, estando la otra superficie fijada a la capa vehículo **12**. El compuesto protector **16** que comprende el revestimiento **18** fijado a la capa protectora **20**, que se describe más adelante, se fabrica o procesa separadamente de la capa vehículo **12** fijada al revestimiento desprendible **15**.
- La capa de la composición vehículo **12** puede comprender cualquier polímero o adhesivo generalmente conocido en la técnica para formular una composición vehículo del fármaco e incluir todos los polímeros naturales y sintéticos no tóxicos conocidos o adecuados para su uso en sistemas transdérmicos, incluyendo adhesivos a base de disolvente, de fusión en caliente e injertados y que se pueden usar solos o en composiciones, mezclas o combinaciones. Los ejemplos incluyen compuestos de base acrílica, a base de silicona, cauchos, gomas, poliisobutilenos, poli(éteres vinílicos), poliuretanos, copolímeros de bloques de estireno, polímeros de estireno/butadieno, copolímeros de bloques de poliéter-amida, copolímeros de etileno/acetato de vinilo y adhesivos a base de acetato de vinilo y bioadhesivos descritos en la patente US-6.562.363.
- El término polímero "a base de silicona" está destinado a ser utilizado indistintamente con los términos siloxano, polisiloxano y siliconas como se usan en la presente memoria y como se conoce en la técnica. El polímero a base de silicona puede ser también un adhesivo sensible a la presión, con un adhesivo de polisiloxano preparado mediante reticulación de un elastómero, generalmente un polidiorganosiloxano de alto peso molecular, con una resina, para producir una estructura de siloxano tridimensional, mediante una reacción de condensación en un disolvente orgánico apropiado. La relación entre resina y elastómero es un factor crítico que se puede ajustar para modificar las propiedades físicas de los adhesivos de polisiloxano. Sobieski, et al., "Silicone Pressure Sensitive Adhesives" Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2ª ed., pág. 508-517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989). Otros detalles y ejemplos de adhesivos sensibles a la presión de silicona que son útiles en la práctica de esta invención se describen en las siguientes patentes US-4.591.622; US-4.584.355; US-4.585.836 y US-4.655.767. Los adhesivos sensibles a la presión de silicona apropiados están comercialmente disponibles e incluyen los adhesivos de silicona vendidos bajo las marcas BIO-PSA® de Dow Corning Corporation, Medical Products, Midland, Michigan (tales como -2685, -3027, -3122, -4101, -4102, -4203, -4301, -4302, -4303, -4401 -4403, -4501, -4503, -4602, -4603 y -4919). Se prefieren las siliconas tapadas con alto contenido de resina.
- En la práctica de las realizaciones preferidas de la invención, el polímero de base acrílica puede ser cualquiera de los homopolímeros, copolímeros, terpolímeros y similares de diversos ácidos acrílicos. En tales realizaciones preferidas, el polímero de base acrílica constituye de aproximadamente 2 % a aproximadamente 95 % del peso seco total de la composición vehículo y preferiblemente de aproximadamente 2 % a aproximadamente 90 % y más preferiblemente de aproximadamente 2 % a aproximadamente 85 %, en el que la cantidad del polímero de base acrílica depende de la cantidad y tipo de fármaco usado.
- Los polímeros de base acrílica utilizables en la invención son polímeros de uno o más monómeros de ácidos acrílicos y otros monómeros copolimerizables. Los polímeros de acrilato también incluyen copolímeros de acrilatos y/o metacrilatos de alquilo y/o monómeros secundarios copolimerizables o monómeros con grupos funcionales. Variando la cantidad de cada tipo de monómero añadido, las propiedades cohesivas del polímero de acrilato resultante pueden cambiarse como se conoce en la técnica. En general, el polímero de acrilato está compuesto de al menos 50 % en peso de un monómero de acrilato o acrilato de alquilo, de 0 a 20 % de un monómero funcional copolimerizable con el acrilato y de 0 a 40 % de otros monómeros.
- Los monómeros de acrilato que se pueden usar incluyen ácido acrílico, ácido metacrílico, 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. Los monómeros funcionales, copolimerizables con los acrilatos o metacrilatos de alquilo anteriores, que pueden usarse incluyen ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido maleico, anhídrido maleico, acrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo, acrilamida, dimetilacrilamida, acrilonitrilo, acrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de dimetilaminoetilo, acrilato de terc-butilaminoetilo, metacrilato de terc-butilaminoetilo, acrilato de metoxietilo y metacrilato de metoxietilo.
- Los polímeros de base acrílica adecuados también pueden ser un adhesivo sensible a la presión comercialmente disponible e incluyen los adhesivos de base acrílica vendidos con las marcas Duro-Tak® de National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, NJ (tales como 87-2287, -4098, -2852, -2196, -2296, -2194, -2516, -2070, -2353, -2154, -2510, -9085 y -9088). Otros adhesivos de base acrílica adecuados incluyen HRJ 4483, 10127 y 11588 vendidos por Schenectady International, Inc., Schenectady, N.Y., y los vendidos por Monsanto; St. Louis, Mo., con las marcas comerciales Gelva® Multipolymer Solution (tales como 2480, 788, 737, 263, 1430, 1753, 1151, 2450, 2495, 3067, 3071, 3087 y 3235).

La composición vehículo puede comprender combinaciones de polímeros de base acrílica, polímeros y cauchos a base de silicona basados en sus diferentes parámetros de solubilidad, solos o en combinación con otros polímeros, por ejemplo polivinilpirrolidona, como se describe más completamente en las patentes US-5.474.783; SU-5.656.286; US-5.958.446; US-6.024.976; US-6.221.383 y US-6.235.306. La cantidad de cada polímero se selecciona para  
5 ajustar la concentración de saturación del fármaco en el sistema polimérico múltiple y para dar como resultado la velocidad deseada de liberación del fármaco desde el sistema ya sea a través de la piel o de la mucosa.

También se contemplan combinaciones de polímeros de base acrílica basadas en sus grupos funcionales. Los polímeros de base acrílica que tienen grupos funcionales son copolímeros o terpolímeros que contienen además de  
10 unidades monoméricas no funcionales, unidades monoméricas adicionales que tienen grupos funcionales libres. Los monómeros pueden ser monofuncionales o polifuncionales. Estos grupos funcionales incluyen grupos carboxilo, grupos hidroxilo, grupos amino, grupos amido, grupos epoxi, etc. Los grupos funcionales preferidos son grupos carboxilo y grupos hidroxilo. Los monómeros con funcionalidad carboxilo preferidos incluyen ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido itacónico, ácido maleico y ácido crotonico. Los monómeros con funcionalidad hidroxilo preferidos  
15 incluyen metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de hidroximetilo, metacrilato de hidroximetilo, acrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo, metacrilato de hidroxipropilo, acrilato de hidroxibutilo, metacrilato de hidroxibutilo, acrilato de hidroxiamilo, metacrilato de hidroxiamilo, acrilato de hidroxihexilo, metacrilato de hidroxihexilo. Los polímeros de base acrílica no funcionales pueden incluir cualquier polímero de base acrílica que no tenga o prácticamente no tenga ningún grupo funcional libre. El polímero de base  
20 acrílica puede incluir homopolímeros, copolímeros y terpolímeros. Los monómeros utilizados para producir los polímeros pueden incluir ésteres acrílicos o metacrílicos de alquilo tales como acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de propilo, acrilato de amilo, acrilato de butilo, acrilato de 2-etilbutilo, acrilato de hexilo, acrilato de heptilo, acrilato de octilo, acrilato de nonilo, 2-etilhexilo, acrilato de decilo, acrilato de dodecilo, acrilato de tridecilo, acrilato de glicidilo y los correspondientes ésteres metacrílicos.

Tanto el polímero de base acrílica que prácticamente no tiene ningún grupo funcional como los polímeros de base acrílica que tienen grupos funcionales pueden opcionalmente incluir monómeros modificadores adicionales. Estos monómeros modificadores pueden incluir cualquier monómero concebible que sea capaz de experimentar  
25 polimerización del vinilo. Por ejemplo, la incorporación de monómeros de estireno puede usarse para aumentar la temperatura de transición vítrea y se utilizan a veces para mejorar la resistencia cohesiva. La copolimerización de los monómeros de acetato de vinilo con ésteres acrílicos se utiliza también para formar polímeros de base acrílica. El etileno también puede copolimerizarse con ésteres acrílicos y acetato de vinilo para dar polímeros de base acrílica adecuados.

Por ejemplo, una composición requerirá menos de un componente acrílico funcional que contiene 20 % en peso de grupos funcionales en oposición a uno que contiene 0,5 % en peso de grupos funcionales para conseguir el mismo efecto requerido para la solubilidad y el flujo. En términos generales, la cantidad de componente acrílico funcional  
30 está generalmente dentro del intervalo de aproximadamente 1 a 99 % en peso y preferiblemente de 5 a 95 % en peso, más preferiblemente de 20 a 75 % en peso, aún más preferiblemente de 30 a 65 % en peso, basado en el contenido de polímero total de la composición transdérmica. La cantidad de componente acrílico o acrílico no funcional con un grupo funcional que no tiene una afinidad tan grande por el fármaco, está dentro del intervalo de aproximadamente 99 a 1 % en peso, preferiblemente de 95 a 5 % en peso, más preferiblemente de 75 a 20 % en peso e incluso más preferiblemente de 30 a 65 % en peso, basado en el contenido total de polímero de la  
45 composición.

Otros detalles y ejemplos de adhesivos de base acrílica, monómeros funcionales y polímeros que no tienen grupos funcionales y que son adecuados en la práctica de la invención se describen en Satas, "Acrylic Adhesives",  
50 Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2ª ed., págs. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, N.Y. (1989); "Acrylic and Methacrylic Ester Polymers", Polymer Science and Engineering, Vol. 1, 2ª ed., págs. 234-268, John Wiley & Sons, (1984); patente US-4.390.520 y patente US-4.994.267.

Las proporciones requeridas de polímeros de base acrílica u otros polímeros utilizados dependen generalmente del fármaco específico, de su velocidad de liberación deseada y la duración deseada de administración del fármaco. En general, las proporciones de polímeros de base acrílica también dependen del contenido de las unidades  
55 monoméricas funcionales en el componente acrílico funcional.

Cuando se pretende que la composición vehículo del fármaco funcione como la capa facial, es decir, la capa que entra en contacto con el sitio tóxico de aplicación como se representa en la Fig. 1, es preferible que la composición  
60 vehículo comprenda un adhesivo o bioadhesivo sensible a la presión.

En los sistemas transdérmicos de acuerdo con la invención, la composición vehículo del fármaco está diseñada para minimizar o evitar la pérdida de fármaco y/u otros componentes volátiles deseables, tales como potenciadores de la permeación hidrófilos, en composiciones que contienen disolventes de procesamiento, así como proporcionar una modulación seleccionable de la velocidad, inicio y perfil de liberación del fármaco cuando se usa en combinación con  
65 un revestimiento polimérico y/o adhesivo que no contiene fármaco que se aplica a la capa protectora o al revestimiento desprendible del sistema transdérmico.

Minimizar o evitar la pérdida de fármacos es particularmente deseable cuando se trata de suministrar sustancias controladas. Con fármacos que tienen puntos de ebullición o de fusión relativamente bajos, tales como fármacos que son líquidos a temperatura ambiente o próxima a la temperatura ambiente, o que se volatilizan y/o degradan fácilmente durante la fabricación del sistema de administración transdérmica, se puede experimentar pérdida de fármaco durante el procesamiento. Esto es particularmente relevante para sustancias controladas para las cuales las agencias reguladoras, como la FDA, requieren rendición de cuentas por cualquier pérdida de la sustancia controlada. Los fármacos particulares que son utilizables en la presente invención incluyen fármacos de bajo peso molecular. De acuerdo con la presente invención, se puede usar cualquier fármaco que sea líquido a temperatura ambiente o próxima a la temperatura ambiente. Como se usa en la presente memoria, la expresión "bajo peso molecular" se define de modo que incluye cualquier fármaco y sus formas equivalentes que tengan un punto de fusión tal que exista como un líquido a temperatura ambiente o próxima a la temperatura ambiente. Este término abarca fármacos de bajo peso molecular que tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 300 daltons. Un fármaco que tenga un bajo peso molecular y sea líquido a temperatura ambiente o próxima a la temperatura ambiente está generalmente en su forma de base libre o de ácido libre y, como tal, está englobado por este término. Los fármacos utilizables en la práctica de la invención incluyen anfetamina, d-anfetamina, metanfetamina, prilocaína, benzocaína, butacaína, butamben, butanilcaína, corticaína, lidocaína, memantina, pilocarpina, ciclobenzaprina, paroxetina, fluoxetina, duloxetina, imipramina, decipramina, doxepina, nortriptileno, protriptileno, bupropión, azelastina, clorfenamina, bisoprolol, feniramina, alprazolam, captopril, clonidina, clonazepam, enalapril, ramipril, haloperidol, cetoprofeno, loratadina, metimazol (antihipertiroidismo), metilfenidato, metil testosterona, nicotina, nitroglicerina, pramipexol, ropinirol, hidromorfona, selegilina (deprenilo y L-deprenilo), escopolamina, testosterona, metanfetamina y fentermina. Para el efecto terapéutico deseado, puede ser deseable que ciertos fármacos, tales como metilfenidato, d-anfetamina, metanfetamina y fentermina, se utilicen en su forma base.

De acuerdo con la invención, la administración transdérmica a base de d-anfetamina o de una combinación a base de d-anfetamina y a base de l-anfetamina se usa para tratar trastornos de déficit de atención e hiperactividad y supresión del apetito. La administración transdérmica de una combinación a base de d-anfetamina y a base de l-anfetamina se usa preferiblemente para tratar trastornos de déficit de atención e hiperactividad y supresión del apetito en la que la relación d a l de la base de anfetamina está entre aproximadamente 1 a 1 a aproximadamente 4 a 1. La administración transdérmica de una combinación a base de d-anfetamina y a base de l-anfetamina se usa preferiblemente para tratar trastornos de déficit de atención e hiperactividad y supresión del apetito en la que la relación d a l de la base de anfetamina está entre aproximadamente 3 a 1 a aproximadamente 4 a 1.

En la presente invención se puede usar cualquier fármaco de peso molecular y sus formas equivalentes siempre que dichos fármacos sean prácticamente inestables o se evaporen o expulsen prácticamente a las temperaturas generalmente conocidas o usadas en la técnica para eliminar disolventes durante el proceso de fabricación, generalmente en el intervalo de 71,1 °C a 121 °C, por sus propias propiedades o en virtud de su relativa volatilidad o reactividad con los otros componentes vehículo. En algunas otras realizaciones, el fármaco preferido es aquel que es hidrófilo y relativamente no volátil o reactivo con los otros componentes vehículo, pero que se incorpora en una composición vehículo con ciertos codisolventes o potenciadores preferidos para su uso con tales fármacos que serían, por sus propias propiedades o en virtud de su relativa volatilidad o reactividad con los otros componentes vehículo, prácticamente inestables o prácticamente evaporados o expulsados a las temperaturas generalmente conocidas o utilizadas en la técnica para eliminar los disolventes durante el proceso de fabricación.

Los fármacos y mezclas de los mismos pueden estar presentes en la composición en diferentes formas, dependiendo de lo obtenido con las características óptimas de liberación. De este modo, el fármaco puede estar en su forma de base libre o en forma de sales, ésteres, o cualquier otro derivado farmacológicamente aceptable, o como profármacos, componentes de complejos moleculares o como combinaciones de éstos.

Cualquier fármaco adecuado para la administración transdérmica por métodos previamente conocidos en la técnica y por los métodos de la presente invención puede usarse en la presente invención, e incluye además tales agentes activos que pueden establecerse posteriormente como fármacos y son adecuados para su administración mediante la presente invención. Estos fármacos incluyen pero no se limitan a aquellas categorías y especies de fármacos expuestas en la página 1 a la 28 del Índice Merck, 12ª Edición, Merck and Co. Rahway, N.J. (1999).

Ejemplos de fármacos que pueden administrarse mediante el nuevo sistema de administración dérmica de fármacos incluyen, pero no se limitan a:

1. Estimulantes y agentes del sistema nervioso central tales como dextroanfetamina, anfetamina, metanfetamina, D-anfetamina, L-anfetamina, fentermina, metilfenidato, combinaciones de nicotina de los mismos y combinaciones de los mismos.

2. Analgésicos y/o antimigrañosos tales como paracetamol, ácido acetilsalicílico, buprenorfina, codeína, fentanilo, lisurida, derivados de ácido salicílico y sumatriptán.

3. Agentes andrógenos tales como fluoximesterona, metil testosterona, oximesterona, oximetolona, testosterona y derivados de testosterona.

4. Agentes anestésicos tales como benzocaína, bupivacaína, cocaína, dibucaína, diclonina, etidocaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína, procaína y tetracaína.
- 5 5. Agentes anorexígenos tales como fenfluramina, mazindol y fentermina.
6. Agentes antibacterianos (antibióticos) incluyendo aminoglucósidos,  $\beta$ -lactamas, cefamicinas, macrólidos, penicilinas, polipéptidos y tetraciclinas.
- 10 7. Agentes antineoplásicos tales como ácido aminolevulínico y tamoxifeno.
8. Agentes anticolinérgicos tales como atropina, eucatropina y escopolamina.
9. Agentes antidiabéticos tales como glipizida, gliburida, glicepamida e insulinas.
- 15 10. Agentes antifúngicos tales como clortrimazol, cetoconazol, miconazol, nistatina y triacetina.
11. Agentes antiinflamatorios y/o corticoides tales como beclometasona, betametasona, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, corticosterona, cortisona, desoxicorticosterona y acetato de desoxicorticosterona, diclofenaco, fenoprofeno, flucinolona, fludrocortisona, fluciclonida, fluradrenolida, flurbiprofeno, halcinonida, hidrocortisona, ibuprofeno, ibuproxam, indoprofeno, cetoprofeno, cetorolaco, naproxeno, oxametacina, oxifenbutazona, piroxicam, prednisolona, prednisona, suprofeno y triamcinolona acetona.
- 20 12. Agentes antipalúdicos tales como pirimetamina.
- 25 13. Agentes antiparkinsonianos y/o anti-Alzheimer tales como bromocriptina, 1-hidroxi-tacrina, levodopa, lisaride pergolida, pramipexol, ropinirol, fisostigimina, selegilina (deprenilo y l-deprenilo), clorhidrato de tacrina y terurida.
14. Agentes antipsicóticos y/o ansiolíticos tales como acetofenazina, azapironas, bromperidol, clorproetazina, clorpromazina, fluoxetina, flufenazina, haloperidol, loxapina, mesoridazina, molindona, ondansetrón, perfenazina, piperacetazina, tiopropazato, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina y triflupromazina.
- 30 15. Agentes antiulcerosos como enprostil y misoprostol.
16. Agentes antivirales tales como aciclovir, rimantadina y vidarabina.
- 35 17. Agentes ansiolíticos tales como buspirona, benzodiazepinas tales como alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, flurazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, oxazolam, prazepam y triazolam.
- 40 18. Agentes agonistas  $\beta$ -adrenérgicos tales como albuterol, carbuterol, fenoterol, metaproterenol, rimiterol, quinterenol, salmefamol, soterenol, tratoquinol, terbutalina y terbuterol.
19. Broncodilatadores tales como derivados de efedrina, incluyendo epinifrina e isoproterenol y teofilina.
- 45 20. Agentes cardioactivos como atenolol, benzidroflumetiazida, bendroflumetiazida, calcitonina, captopril, clorotiazida, clonidina, dobutamina, dopamina, diltiazem, enalapril, enalaprilat, gallopamil, indometacina, dinitrato y mononitrato de isosorbide, nifedipina, nifedipina, nitroglicerina, papaverina, prazosina, procainamida, propranolol, prostaglandina E1, sulfato de quinidina, timolol y verapamilo.
- 50 21. Agentes agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos tales como fenilpropanolamina.
22. Agentes colinérgicos tales como acetilcolina, arecolina, betanechol, carbachol, colina, metacolina, muscarina y pilocarpina.
- 55 23. Estrógenos tales como hormonas estrogénicas conjugadas, equilenina, equilina, estrógenos esterificados, 17  $\beta$ -estradiol, benzoato de estradiol, valerato de 17  $\beta$ -estradiol, 17  $\beta$ -cipionato estradiol, estriol, estrona, estropipato, 17  $\beta$ -etinil estradiol y mestranol.
- 60 24. Relajantes musculares tales como baclofeno.
25. Agentes antagonistas narcóticos tales como nalmfeno y naloxona.
- 65 26. Agentes progestágenos tales como clormadinona y acetato de clormadinona, demegestona, desogestrel, dimetristerona, deshidrogenasterona, etinilestrenol, etinisterona, etinodiol y diacetato de etinodiol, gestodeno, 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona, caproato de hidroxigesterona, medroxiprogesterona y acetato de medroxiprogesterona, acetato de meggestrol, melengestrol, noretindrona y acetato de noretindrona, noretinodrel, norgesterona, norgestrel, 19-

norprogesterona, progesterona, promegestona y sus ésteres. En algunas aplicaciones se prefieren las formas de base libre de fármacos que tienen una mayor afinidad por el grupo funcional ácido (carboxilo) en un polímero de base acrílica con funcionalidad carboxilo.

5 Para la mayoría de los fármacos, su paso a través de la piel o la mucosa será la etapa limitante de la liberación. De este modo, la cantidad de fármaco y la velocidad de liberación se seleccionan generalmente de modo que proporcionen una liberación caracterizada por una dependencia del tiempo de orden pseudo-cero durante un período de tiempo prolongado. La cantidad mínima de fármaco en el sistema se selecciona en base a la cantidad de fármaco que pasa a través de la piel o mucosa en el intervalo de tiempo para el cual el dispositivo debe proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz. Generalmente, la cantidad de fármaco en el sistema transdérmico puede variar de aproximadamente 0,1 a 40 % en peso, preferiblemente de 0,5 a 30 % en peso y óptimamente de 1 a 20 % en peso, referido al peso seco total de la composición vehículo del agente.

15 En las realizaciones preferidas de la invención, los inventores han descubierto que preparando y procesando la composición vehículo del fármaco y el revestimiento polimérico por separado, se proporciona mayor flexibilidad cuando se fabrica un dispositivo transdérmico que emplea disolventes de procesamiento o adhesivos basados en disolventes. Tales disolventes son generalmente líquidos no acuosos volátiles y se usan para solubilizar o disolver el agente activo y los polímeros juntos en una composición que se puede procesar más fácilmente en un sistema transdérmico, tal como mediante revestimiento o colada. Los líquidos típicos son líquidos orgánicos polares y no polares volátiles tales como alcanoles de peso molecular inferior (por ejemplo, isopropanol y etanol), compuestos aromáticos tales como derivados de benceno (por ejemplo, xileno y tolueno), alcanos y cicloalcanos de peso molecular inferior (por ejemplo, hexano, heptano y ciclohexano) y ésteres de ácido alcanoico tales como acetato de etilo o butilo. Tales disolventes se añaden a veces a la composición vehículo (también denominados codisolventes) y se encuentran generalmente en los adhesivos comercialmente disponibles como se conoce en la técnica para preparar sistemas transdérmicos. La composición vehículo del fármaco debe estar prácticamente libre de disolventes residuales después de la fabricación, preferiblemente menos de 0,5 % y más preferiblemente 0,2 % o menos.

30 Para minimizar la pérdida de los componentes deseables durante la fabricación de un sistema transdérmico de acuerdo con la invención, la cantidad de disolventes de procesamiento generalmente necesaria para solubilizar el fármaco o polímero en una composición deseable (y lograr el otro diseño y características de rendimiento para un sistema transdérmico) se minimiza o prácticamente se reduce. A este respecto, la composición vehículo del fármaco puede prepararse con una mayor cantidad de sólidos frente a disolventes y aun así fabricarse de una manera sencilla y rentable. Aumentando el contenido de sólidos, puede usarse una cantidad relativamente baja de disolvente volátil, tal como un acetato de etilo. Esto reducirá en gran medida los tiempos de secado y la necesidad de someter la composición vehículo a temperaturas elevadas y, por tanto, minimizar las posibilidades de pérdida de los componentes volátiles deseados, tales como el fármaco. Esto a su vez da como resultado una composición vehículo en la que la cantidad de fármaco necesaria para alcanzar la velocidad y el perfil de permeación deseados puede reducirse significativamente de lo que de otro modo sería necesario o sería imposible cargar adecuadamente, ya que la pérdida de dicho fármaco se minimiza.

45 Con respecto a los componentes acrílicos y las siliconas, esto se refiere a su contenido monomérico o resina/polímero, respectivamente. Las composiciones vehículo típicas limitan su contenido en sólidos en general a aproximadamente 40 % a 50 %, ya que es deseable o necesario proporcionar suficientes disolventes para solubilizar una cantidad suficiente del agente activo y/o sólidos en la misma, e impartir todavía suficientes propiedades adhesivas y cohesivas para formar un sistema de administración transdérmica. Sin embargo, dichas composiciones requieren que se elimine una cantidad significativa de disolvente. El vehículo del agente de acuerdo con la invención se prepara por lo tanto con un contenido en sólidos de aproximadamente 50 % a 98 % del peso total de la composición vehículo, o más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 65 % a aproximadamente 85 %.

50 En las realizaciones preferidas que usan tanto adhesivos acrílicos como de silicona, el contenido en sólidos y la cantidad del adhesivo a base de silicona pueden aumentarse hasta aproximadamente 70 % a aproximadamente 80 % y 60 % a aproximadamente 80 % en peso, respectivamente, mientras que la cantidad de adhesivo acrílico se puede reducir hasta aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 % en peso basado en el peso en seco de la composición vehículo total. Se prefiere el uso de un adhesivo acrílico como parte de la composición vehículo, particularmente con adhesivos de silicona, debido a su capacidad para solubilizar y retener el fármaco y todavía impartir propiedades adhesivas para su unión a otras películas/capas transdérmicas y a la piel o mucosa. Tales adhesivos acrílicos no deben exceder un porcentaje de sólidos de más de aproximadamente 40 % cuando se usan en los intervalos inferiores descritos para retener su efecto deseado. Cuando se usan solos o en combinaciones, el porcentaje de sólidos de tales adhesivos acrílicos necesitaría ser sustancialmente aumentado.

65 La cantidad de fármaco que se pierde generalmente durante el procesamiento para eliminar los disolventes de una composición vehículo puede ser de hasta el 20 %, e incluso 40 % o más, dependiendo de la funcionalidad o taponamiento de los adhesivos o de la volatilidad o reactividad relativa del fármaco con los otros componentes vehículo. Debido a los pesos del revestimiento relativamente gruesos de las composiciones vehículo necesarios para proporcionar la cantidad necesaria de fármaco y las propiedades adhesivas/cohesivas para conseguir el

producto final deseado cuando se seca, el proceso de fabricación requirió exposición relativamente prolongada a temperaturas elevadas para eliminar sustancialmente los disolventes. Un beneficio adicional de la invención es la capacidad de aumentar las velocidades de procesamiento durante la fabricación, ya que se puede reducir el peso del revestimiento de la composición vehículo y/o la concentración del fármaco. Por ejemplo, las composiciones

5 vehículo típicas preparadas con polímeros de base acrílica o combinación de polímeros para un dispositivo de administración transdérmica requieren pesos de revestimiento de aproximadamente 10 mg/cm<sup>2</sup> para conseguir la carga de fármaco y las características adhesivas deseadas. En la presente invención, el peso del revestimiento de una composición vehículo para administrar al menos un fármaco a un flujo similar se puede reducir hasta aproximadamente 5 mg/cm<sup>2</sup> o aproximadamente la mitad del peso del revestimiento de los sistemas anteriores.

10 La composición vehículo del agente de acuerdo con la invención, que contiene un contenido significativamente más alto de sólidos y más bajo de disolventes y que puede revestir una capa protectora o un revestimiento desprendible con un peso de revestimiento inferior, puede procesarse más rápidamente o con una exposición reducida a temperaturas elevadas con el fin de minimizar o prevenir la pérdida de fármaco u otros componentes deseables,

15 tales como potenciadores hidrófilos, pero ya no puede conseguir otras características de diseño y rendimiento necesarias para ser un dispositivo de administración transdérmica. El aumento del porcentaje de sólidos aumenta la "rigidez" del vehículo, lo que puede afectar negativamente a las propiedades adhesivas y cohesivas requeridas para funcionar como un adhesivo sensible a la presión para aplicación tópica. Adicionalmente, el aumento porcentual de sólidos puede disminuir la capacidad del vehículo para solubilizar y retener adecuadamente el fármaco, lo que afecta además negativamente a las propiedades sensibles a la presión, así como a la velocidad o perfil de liberación controlada.

20 Por consiguiente, la composición vehículo de la invención no puede proporcionar adecuadamente una liberación, inicio o perfil controlado para el fármaco ni las propiedades adhesivas y cohesivas necesarias para ser utilizado por sí mismo como un dispositivo transdérmico hasta que se combina con un revestimiento polimérico y/o adhesivo que se aplica a la capa protectora o al revestimiento desprendible.

25 El revestimiento polimérico 18 puede comprender uno o más de los polímeros o adhesivos descritos con referencia a la composición vehículo del fármaco, generalmente con un mayor porcentaje de sólidos, pero sin contener ningún agente activo durante su exposición a temperaturas elevadas para la eliminación del disolvente antes de ser fijado a la composición vehículo del fármaco. Se prefieren adhesivos de base acrílica no funcionales. El revestimiento polimérico está dispuesto en la capa protectora o en el revestimiento desprendible y generalmente en un espesor que varía de aproximadamente 2,5 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 15 mg/cm<sup>2</sup>.

30 Una vez fijado a la composición vehículo, sirve para absorber o atraer y retener cantidades de fármaco de la composición vehículo del fármaco, y posteriormente liberar fármaco tras la aplicación tópica del sistema transdérmico. Este procedimiento permite además una carga de fármaco potencialmente más alta en la composición vehículo, cuando se desee o se necesite, por ejemplo para administrar cantidades terapéuticamente eficaces durante un período de liberación más largo, ya que el exceso de fármaco será absorbido, permitiendo así a la

35 composición vehículo mantener sus propiedades adhesivas deseadas a la vez que se sigue proporcionando la velocidad y perfil de permeación deseados.

40 El revestimiento polimérico puede prepararse adicionalmente para controlar selectivamente la velocidad, inicio y perfil de liberación del fármaco variando ciertas otras características físicas. Como se demuestra en los ejemplos que emplean un revestimiento adhesivo de acrílica, la velocidad de liberación, el inicio de la liberación (tiempo de retardo) y el perfil de liberación de la base de anfetamina del sistema transdérmico pueden ser modulados selectivamente por uno o más de (a) aumentando o disminuyendo el espesor o peso de revestimiento por cm<sup>2</sup> (como se aplica a la capa protectora o revestimiento desprendible del sistema), (b) manipulación del resto o funcionalidad y

45 (c) manipulando la composición monomérica y/o las relaciones del revestimiento cargado de base acrílica sin fármaco.

50 Aunque se utilizan uno o más adhesivos de base acrílica en el revestimiento no cargado con fármaco, se pueden usar otros polímeros, en combinación, siempre que dichos polímeros tengan la capacidad de (a) incorporar y mantener el fármaco de la composición vehículo cargada con fármaco después de la fabricación (b) mantener el contacto/adhesión tanto con la composición vehículo como con la película/capa protectora o con el revestimiento desprendible, preferiblemente sin el uso de adhesivos adicionales, (c) no degradar ni interferir con la estabilidad del fármaco, y (d) liberar o administrar el fármaco a la piel o a la mucosa después de la aplicación tópica del sistema transdérmico. En la realización más preferida de acuerdo con la invención, como se representa en la Fig. 1, se incorpora de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % y más preferiblemente de aproximadamente 10 % a

55 aproximadamente 20 % de d-anfetamina o en una mezcla racémica, 3:1 d- a 1- preferida, en una composición vehículo adhesiva sensible a la presión que comprende una combinación de (a) un adhesivo acrílico basado en disolvente que tiene una concentración de sólidos en porcentaje de aproximadamente 30 % a 50 %, preferiblemente polimerizada con monómeros no funcionales, en una cantidad de aproximadamente 60 % a 80 % y más preferiblemente de aproximadamente 70 % a aproximadamente 80 % y b) un adhesivo a base de silicona que tiene un porcentaje de concentración de sólidos de aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 % y más

60 preferiblemente de aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, que está fijado a un revestimiento acrílico que

no lleva fármaco que es un adhesivo y tiene un porcentaje de concentración de sólidos de aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 %, preferiblemente polimerizado con monómeros no funcionales y/o carboxi funcionales, en una cantidad de aproximadamente 3 % a aproximadamente 15 % y más preferiblemente de aproximadamente 3 % a aproximadamente 10 %, en el que las cantidades descritas se basan en el peso en seco de la composición vehículo total. Se desea que la liberación del fármaco desde dicho sistema se produzca a una velocidad de aproximadamente 0,1 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 10 mg/cm<sup>2</sup> y más preferiblemente de 0,1 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 0,6 mg/cm<sup>2</sup>, para administrar de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 mg durante 24 horas.

En ciertas realizaciones de la invención, se puede incorporar un potenciador en la composición vehículo o en el revestimiento polimérico, o en ambos. El término "potenciadores" tal como se usa en la presente memoria se refiere a sustancias usadas para aumentar la permeabilidad y/o acelerar la liberación de un agente activo a través de la piel o mucosa e incluyen alcoholes monohídricos tales como alcohol etílico, isopropílico, butílico y bencílico o alcoholes dihidrídicos tales como etilenglicol, dietilenglicol o propilenglicol, dipropilenglicol y trimetilenglicol o alcoholes polihídricos tales como glicerina, sorbitol y polietilenglicol, que aumentan la solubilidad del fármaco; éteres de polietilenglicol de alcoholes alifáticos (tales como cetílico, laurílico, oleílico y estearílico) incluyendo polioxietilen (4) lauril éter, polioxietilen (2) oleil éter y polioxietilen (10) oleil éter disponible comercialmente con la marca comercial BRIJ® 30, 93 y 97 de ICI Americas, Inc., y BRIJ® 35, 52, 56, 58, 72, 76, 78, 92, 96, 700 y 721; grasas y aceites vegetales, animales y de pescado tales como semilla de algodón, maíz, cártamo, aceites de oliva y de ricino, escualeno y lanolina; ésteres de ácidos grasos tales como oleato de propilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, palmitato de glicol, laurato de glicol, miristato de dodecilo, miristato de isopropilo y estearato de glicol que aumentan la difusibilidad del fármaco; alcoholes de ácidos grasos tales como alcohol oleílico y sus derivados; amidas de ácidos grasos tales como oleamida y sus derivados; urea y derivados de urea tales como alantofina que afectan a la capacidad de la queratina para retener la humedad; disolventes polares tales como dimetildecilfosfóxido, metiloctilsulfóxido, dimetilaurilamida, dodecilpirrolidona, isosorbitol, dimetilacetona, dimetilsulfóxido, decilmetilsulfóxido y dimetilformamida que afectan a la permeabilidad de la queratina; ácido salicílico que ablanda la queratina; aminoácidos que son adyuvantes de la penetración; nicotinato de bencilo que es un abridor de folículos pilosos y tensioactivos alifáticos de mayor peso molecular tales como sales de laurilsulfato que cambian el estado superficial de la piel y los fármacos administrados y ésteres de sorbitol y anhídrido de sorbitol tales como polisorbato 20 comercialmente disponible bajo la marca registrada Tween® 20 de ICI Americas, Inc. así como otros polisorbatos tales como 21, 40, 60, 61, 65, 80, 81 y 85. Otros potenciadores adecuados incluyen ácidos oleico y linoleico, triacetina, ácido ascórbico, pantenol, hidroxitolueno butilado, tocoferol, acetato de tocoferol, linoleato de tocoferilo. Si se incorporan potenciadores en el sistema transdérmico, la cantidad generalmente oscila hasta aproximadamente 30 % y preferiblemente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 15 % en peso basado en el peso en seco de la composición vehículo total.

Los potenciadores preferidos para su uso en la composición vehículo del fármaco y en el revestimiento polimérico difieren en virtud de sus diferentes condiciones de procesamiento. Los potenciadores adecuados para su uso con el revestimiento polimérico son aquellos con puntos de ebullición suficientemente altos o una menor reactividad volátil dentro del revestimiento para soportar la exposición prolongada a temperaturas de procesamiento elevadas empleadas para expulsar los disolventes de la misma e incluyen alcoholes alifáticos y cicloalifáticos monovalentes, saturados e insaturados que tienen de 6 a 12 átomos de carbono tales como ciclohexanol, alcohol laurílico y similares; hidrocarburos alifáticos y cicloalifáticos tales como aceites minerales; aldehídos y cetonas cicloalifáticos y aromáticos tales como ciclohexanona; N,N-di(alquilo inferior)acetamidas tales como N,N-dietil acetamida, N,N-dimetilacetamida, N-(2-hidroxiethyl)acetamida y similares; ésteres alifáticos y cicloalifáticos tales como miristato de isopropilo y lauridina; N,N-di(alquilo inferior) sulfóxidos tales como decilmetil sulfóxido; aceites esenciales; hidrocarburos nitrados alifáticos y cicloalifáticos tales como N-metil-2-pirrolidona, azona; salicatos, silicatos de polialquilenglicol; ácidos alifáticos tales como ácido oleico y ácido láurico, terpenos tales como cineol, tensioactivos tales como laurilsulfato sódico, siloxanos tales como hexametil siloxano; polietilenglicoles, polipropilenglicoles y polieterpolioles, aceites de linaza epoxidados, ésteres líquidos simples y similares, solos o en combinación.

Por otra parte, los potenciadores adecuados para su uso con la composición vehículo del fármaco son aquellos con puntos de ebullición más bajos o mayor volatilidad o reactividad relativa dentro de la composición vehículo puesto que la exposición a temperaturas de procesamiento elevadas disminuye y, por lo tanto, se reduce su pérdida, similar a la pérdida de fármaco. Tales potenciadores son bien conocidos en la técnica y ejemplos incluyen alcoholes, propilenglicol, dipropilenglicol, butilenglicol, m-pirrol, oleatos y lauratos, prefiriéndose propilenglicol.

Además de potenciadores, también pueden incorporarse diversos aditivos y excipientes farmacéuticamente aceptables disponibles para los expertos en la técnica. Estos aditivos incluyen agentes de pegajosidad tales como hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos alifáticos y aromáticos mixtos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos aromáticos sustituidos, ésteres hidrogenados, politerpenos, fluido de silicona, aceite mineral y colofonias de madera hidrogenadas. Otros aditivos incluyen aglutinantes tales como lecitina que "unen" el resto de los componentes o agentes reológicos (espesantes) que contienen silicona tal como sílice ahumada, arena de grado reactivo, sílice precipitada, sílice amorfa, dióxido de silicio coloidal, sílice fundida, gel de sílice, cuarzo y materiales silíceos en partículas comercialmente disponibles como Syloid®, Cabosil®, Aerosil® y Whitelite®, con el fin de mejorar la consistencia uniforme o la fase continua de la composición o revestimiento. Otros aditivos y excipientes incluyen diluyentes, estabilizantes, cargas, arcillas, agentes tamponantes, biocidas, humectantes, anti-irritantes,

antioxidantes, conservantes, agentes plastificantes, agentes reticulantes, agentes aromatizantes, colorantes, pigmentos y similares. Tales sustancias pueden estar presentes en cualquier cantidad suficiente para impartir las propiedades deseadas a la composición o revestimiento. Tales aditivos o excipientes se usan generalmente en cantidades de hasta 25 % y preferiblemente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, en peso basado en el peso en seco de la composición vehículo total.

El sistema transdérmico 10 emplea además revestimientos desprendibles o cubiertas extraíbles/separables y capas protectoras para proteger y/o anclar el sistema o sus componentes durante la fabricación como se describe en la presente memoria, o posteriormente, y para permitir la manipulación y el transporte.

El revestimiento desprendible es generalmente impermeable y oclusivo, y debe ser compatible con los polímeros o agentes activos particulares para no interferir con la aplicación final y el efecto terapéutico de la composición. Son bien conocidos en la técnica algunos de los materiales adecuados que se pueden utilizar, singularmente, en combinación, como laminados, películas o como coextrusiones para formar el revestimiento desprendible. Cuando el revestimiento desprendible se compone de un material que normalmente no se libera fácilmente (es decir, no se elimina o separa fácilmente del revestimiento o composición al que está fijado), por ejemplo papel, se puede aplicar un material desprendible tal como una silicona, Teflon® o similares a la superficie por cualquier medio convencional. Los revestimientos desprendibles preferidos son películas disponibles comercialmente de DuPont, Wilmington, Del., con las marcas registradas Mylar®, y películas recubiertas de fluoropolímero (silicona) disponibles comercialmente de Rexam Release, Oak Brook, Ill con las marcas comerciales FL2000® y MRL2000® y de 3M Corporation, St. Paul, Minn. vendidas con las marcas registradas ScotchPak® como 1022.

La capa protectora es generalmente impermeable a la humedad y flexible, pero debe ser compatible con los polímeros o agentes activos particulares usados para no interferir con la aplicación final y el efecto terapéutico de la composición. También son bien conocidos en la técnica algunos materiales adecuados que pueden utilizarse, singularmente, en combinación, como laminados, películas o como coextrusiones, para formar la capa protectora 20, e incluyen películas o láminas de polietileno, poliéster, polipropileno, poliuretano, poliolefina, poli(alcohol vinílico), poli (cloruro de vinilo), polivinilideno, poliamida, resinas de acetato de vinilo, BAREX®, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, películas o láminas depositadas en vapores metálicos, láminas o películas de caucho, láminas o películas de resina sintética expandida, tejidos no tejidos, tejidos, tejidos de punto, prendas de vestir, láminas y papeles. La capa protectora 20 puede tener generalmente un espesor en el intervalo de 2 a 1.000 micrómetros. La capa protectora 20 puede estar pigmentada, por ejemplo coloreada para coincidir con o, a la inversa, distinguirse fácilmente del sitio de aplicación, y/o contener impresión, etiquetado y otros medios de identificación y/o trazabilidad de la unidad o sistema transdérmico. La capa protectora 20 puede hacerse opaca o prácticamente opaca (es decir, impedir que penetre o pase luz o ciertas longitudes de onda de energía), tales como por metalización, cargas, tintas, tintes y similares, con el fin de proteger los agentes fotosensibles de la degradación y/o prevenir reacciones o irritaciones fotoalérgicas en el sujeto.

En la fabricación de un sistema transdérmico 10 de acuerdo con la presente invención, la composición vehículo del fármaco 12 y el revestimiento 18 polimérico y/o adhesivo no cargado con fármaco se preparan por separado y luego se combinan. El vehículo del fármaco y el revestimiento polimérico que comprenden la presente invención se pueden preparar de cualquier manera conocida por los expertos en la técnica.

Un ejemplo de método general de preparación del sistema transdérmico 10 es el siguiente:

1. Se combinan las cantidades adecuadas del polímero(s), adhesivo(s), disolvente(s), codisolvente(s), potenciador(es), aditivo(s) y/o excipiente(s) en un recipiente y se mezclan a fondo e uniformemente para formar el revestimiento polimérico no cargado con fármaco.

2. El revestimiento polimérico se transfiere a continuación a una operación de revestimiento donde se funde sobre una película/capa protectora a un espesor especificado controlado y se expone a temperaturas elevadas, como en un horno, para eliminar los disolventes de procesamiento volátiles.

3. El revestimiento polimérico se lamina a continuación con un revestimiento desprendible aplicado a la superficie opuesta a la capa protectora y se enrollado en rollos.

4. Se combinan cantidades adecuadas de fármaco(s), polímero(s), adhesivo(s), disolvente(s), codisolvente(s), potenciador(es), aditivo(s) y/o excipiente(s) en un recipiente y se mezclan a fondo y uniformemente para formar la composición vehículo de agente activo.

5. La composición se transfiere a continuación a una operación de revestimiento en la que se moldea sobre un revestimiento desprendible a un espesor especificado controlado y se expone a temperaturas elevadas, como en un horno, para eliminar los disolventes de procesamiento volátiles.

6. Como se representa en la Fig. 2, el revestimiento desprendible 22 que está fijado al revestimiento polimérico 18 para formar el material protector 16 se retira y se fija a la superficie expuesta de la composición vehículo del fármaco

12 y el conjunto laminado se enrolla en rollos.

7. A continuación, se preparan los sistemas de administración 10 con el tamaño y forma deseados mediante troquelado o similares, del laminado enrollado y después se envasan.

5 En otra alternativa, el revestimiento desprendible 22 puede no ser necesario si tanto la composición vehículo del agente 12 como el material compuesto de la capa protectora 16 se producen concomitantemente, en el que la unión entre sí podría llevarse a cabo después del procesamiento de cada uno individualmente, tal como en un proceso en línea, evitando el paso 3 anterior. Tal como se ha descrito anteriormente, la composición vehículo del fármaco 12 como el revestimiento polimérico 18 puede ser un adhesivo o adhesivo sensible a la presión, permitiendo así la laminación a presión entre sí por sus cualidades adhesivas. Sin embargo, cuando se emplea un revestimiento desprendible 22 en las etapas de fabricación, es preferible fijarlo al revestimiento polimérico y no a la composición vehículo del fármaco para evitar cualquier pérdida adicional de fármaco que pudiera producirse al enrollarse en rollos y la posterior eliminación de dicho revestimiento desprendible o que el revestimiento desprendible 22 no pueda adherirse a la composición de la capa protectora de fármaco.

Adicionalmente y en otra alternativa, se puede usar un adhesivo separado para (a) fijar el material protector 16 a la composición vehículo del fármaco 12 en la superficie opuesta al revestimiento desprendible 15 y/o (b) fijar el revestimiento polimérico o la composición vehículo del fármaco, dependiendo de cuál se va a usar como el punto de aplicación tópica a la piel o mucosa, ya sea a la película/capa protectora o al revestimiento desprendible.

En ciertas otras realizaciones preferidas, se puede interponer una película/capa permeable al fármaco no tejida, tal como una película de poliéster, tal como mediante laminación a presión, para soporte estructural o facilidad de fabricación (es decir, no tiene ningún efecto sobre el control de la permeación o administración del fármaco) entre el revestimiento no cargado con fármaco y la composición vehículo cargada de fármaco.

Cuando se fabrica un sistema transdérmico para administrar ciertos fármacos, tales como la base de anfetamina, que se volatilizan a temperatura ambiente o cercana a la temperatura ambiente y/o se degradan por exposición al aire atmosférico, o que emplean el uso de potenciadores volátiles, se debe prestar especial atención para evitar un procesamiento prolongado o exposición al aire. En este sentido, pueden ser también necesarios o deseables los ambientes de fabricación controlados, por ejemplo empleando temperaturas o presiones más bajas, modificando los gases atmosféricos presentes (tales como niveles de dióxido de carbono reducidos o usando nitrógeno en lugar de aire) o modificando el flujo de aire o gas (tal como durante el secado en horno para eliminar disolventes) en diversas etapas durante el proceso.

El orden de las etapas de procesamiento, la cantidad de los componentes y la cantidad y tiempo de agitación o mezcla pueden ser variables de proceso importantes que dependerán de los polímeros, agentes activos, disolventes o codisolventes, potenciadores y aditivos y excipientes específicos usados en el sistema transdérmico. Estos factores pueden ser ajustados por los expertos en la técnica, teniendo en cuenta los objetivos de conseguir la interacción entre la composición vehículo del fármaco y el revestimiento no cargado con fármaco. Se cree que se pueden llevar a cabo una serie de otros métodos, por ejemplo, otros métodos de revestimiento que son bien conocidos en la técnica, tales como varilla Mayer, huecograbado, rodillo sobre cuchilla, extrusión, colada, calandrado y moldeo o cambiar el orden de ciertas etapas, dando también resultados deseables.

#### 45 Ejemplos

En los Ejemplos como se muestra con respecto a las Figs. 3-5, se determina el efecto de las variaciones en el revestimiento no cargado con fármaco, indicando así el control efectivo de la velocidad, inicio y perfil de permeación. Haciendo referencia a la realización más preferida representada en la Fig. 1, mientras que los Ejemplos se refieren a formulaciones que usan una base de d-anfetamina, representativa de un fármaco de bajo peso molecular y usando un revestimiento adhesivo de base acrílica, debe entenderse que se puede lograr una modulación del fármaco similar con otros agentes activos y mediante el uso de otros polímeros y configuraciones del sistema como se discutió.

55 Todos los estudios se realizaron en relación con un sistema de administración transdérmica de control, que es un sistema de administración transdérmica a base de metilfenidato (MethyPatch® producido por el cesionario de la presente invención, Noven Pharmaceuticals, Inc.), que tiene una tasa, inicio y perfil de permeación conocidos.

60 Todas las composiciones vehículo cargadas con fármaco que contienen d-anfetamina se prepararon usando una combinación de un adhesivo sensible a la presión de base acrílica no funcional, que tiene 75 % de sólidos en acetato de etilo y un adhesivo sensible a la presión de silicona (BIO-PSA 7-4302). La composición se recubrió sobre un revestimiento desprendible de fluoropolímero y se secó en un horno a 76 °C para producir una composición vehículo adhesiva sensible a la presión por peso seco de 5 % de adhesivo acrílico, 75 % de adhesivo de silicona y 20 % de peso de revestimiento de aproximadamente 5 mg/cm<sup>2</sup>.

65 Todos los revestimientos adhesivos de base acrílica no cargados con fármaco se prepararon usando el mismo

adhesivo acrílico utilizado en la preparación de la composición vehículo cargada con fármaco, que se recubrió sobre un material protector de poliéster y se secó hasta un peso de revestimiento, para los ejemplos 1 y 2, de hasta aproximadamente 7,5 mg/cm<sup>2</sup> (el ejemplo 3 se refiere a pesos de revestimiento variables como se indica a continuación) antes de ser laminados a presión a la composición vehículo del fármaco.

5 La determinación del flujo de fármaco de las formulaciones descritas se llevó a cabo en una célula de difusión de Franz modificada a través de un disco de estrato córneo obtenido de piel de cadáver humano. Las formulaciones del sistema transdérmico se troquelaron a punzonado, se montaron en el disco y se colocaron en la célula, que contenía una solución salina isotónica. Las células se almacenaron a 32 °C durante la duración de cada estudio de flujo  
10 mientras que la solución se agitó a una velocidad constante de aproximadamente 300 rpm. Se tomaron muestras (n = 5) de la solución en varios puntos de tiempo durante la duración del estudio (9 horas) y se determinaron las concentraciones de fármaco mediante cromatografía líquida de alta presión.

### 15 **Ejemplo 1**

En el Ejemplo 1, se prepararon dos revestimientos adhesivos de base acrílica que contenían cada uno dos monómeros no funcionales diferentes, pero en relaciones diferentes, 1:1 y 8:2. No se debería haber observado ningún efecto en las propiedades no reactivas de los adhesivos acrílicos no funcionales con fármacos. Como se ve en la Fig. 3, el efecto de variar las relaciones monoméricas influyó significativamente tanto en la velocidad como en el perfil de liberación, siendo de tipo de primer orden (inicio rápido y cantidad seguida de agotamiento) y el otro de orden casi cero ("sostenido").  
20

### 25 **Ejemplo 2**

En el Ejemplo 2, se prepararon tres revestimientos adhesivos de base acrílica que tenían funcionalidad diferente, siendo uno no funcional y los otros dos teniendo funcionalidades carboxi pero con concentraciones variables (4 % y 8 %) del monómero ácido acrílico con funcionalidad carboxi. Como se indica en la Fig. 4, el revestimiento acrílico no funcional impartió el comienzo de fármaco más rápido y un mayor agotamiento del fármaco que cualquiera de los revestimientos con funcionalidad carboxi. Además, el uso de monómeros con funcionalidad carboxi disminuyó el inicio del fármaco y proporcionó un perfil de liberación casi cero. Por consiguiente, la adición del resto funcional al revestimiento acrílico, en este caso la funcionalidad ácida, disminuye cada vez más tanto el flujo del fármaco como el inicio con concentraciones crecientes de carboxi, pero puede proporcionar un perfil de velocidad de liberación de orden casi cero.  
30

### 35 **Ejemplo 3**

En el Ejemplo 3, se prepararon tres revestimientos adhesivos de base acrílica utilizando cada uno el revestimiento adhesivo acrílico descrito en el Ejemplo 2 que contenía 8 % de funcionalidad carboxilica pero se aplicaron a la capa protectora a tres espesores diferentes, aproximadamente 2,5 mg/cm<sup>2</sup>, aproximadamente 5 mg/cm<sup>2</sup> y aproximadamente 7,5 mg/cm<sup>2</sup>. Como se indica en la Fig. 5, la velocidad de flujo aumenta a medida que disminuye el espesor del revestimiento adhesivo acrílico, mientras que el perfil de liberación se aproxima casi a cero a medida que aumenta el espesor del revestimiento adhesivo acrílico.  
40

Se pretende que la memoria descriptiva sea considerada solamente como ejemplo, estando el verdadero alcance de la invención indicado por las siguientes reivindicaciones.  
45

## REIVINDICACIONES

1. Una composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso en el tratamiento del trastorno por déficit de atención o para su uso en la supresión del apetito, comprendiendo dicha composición
- 5 una capa protectora;  
al menos una capa de revestimiento adhesiva que comprende al menos un polímero de base acrílica, estando fijada una primera superficie de dicha al menos una capa de revestimiento adhesiva sobre una superficie de dicha capa protectora;  
al menos una capa de composición vehículo que comprende al menos un polímero de base acrílica, estando fijada
- 10 una primera superficie de dicha al menos una capa de la composición vehículo a una segunda superficie de dicha al menos una capa de revestimiento adhesiva; y  
un revestimiento desprendible extraíble fijado a una segunda superficie de dicha al menos una capa de composición vehículo, en el que dicha al menos una capa de la composición vehículo incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de base de d-anfetamina o de base de l-anfetamina y de base de l-anfetamina incorporada en la al menos
- 15 una capa de la composición vehículo y en el que el peso de revestimiento, el componente monomérico y/o la funcionalidad de dicha capa de revestimiento adhesiva se diseñan selectivamente para controlar el flujo de fármaco a partir de dicha composición para la administración transdérmica de fármacos.
2. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición vehículo es una combinación de al menos un polímero de base acrílica y al menos un segundo polímero seleccionado del grupo que consiste en polímeros a base de silicona, cauchos, gomas, poliisobutilenos, éteres polivinílicos, poliuretanos, copolímeros de bloques de estireno, polímeros de estireno/butadieno, copolímeros de bloques de poliéter-amida, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, adhesivos basados en acetato de vinilo y bioadhesivos.
- 25 3. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicho al menos un segundo polímero incluye un polímero a base de silicona.
4. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el polímero de base acrílica está presente con de 2 % a 95 % del peso seco total de la composición vehículo.
- 30 5. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho polímero de base acrílica está presente con de 2 % a 95 % del peso seco total de la composición vehículo.
- 35 6. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que dicho polímero de base acrílica está presente con de 2 % a 85 % del peso seco total de la capa de la composición vehículo.
- 40 7. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha capa de la composición vehículo incluye:
- 45 (i) un primer polímero de base acrílica que tiene una primera funcionalidad y un primer parámetro de solubilidad y  
(ii) un segundo polímero de base acrílica que tiene un segundo parámetro de funcionalidad y solubilidad, en el que la primera y la segunda funcionalidades difieren en la cantidad y tipo de grupos funcionales, para proporcionar una combinación de polímero de base acrílica que tiene una funcionalidad neta proporcional a la relación entre el primer y segundo polímeros de base acrílica utilizados y están presentes en proporciones
- 50 para proporcionar un parámetro de solubilidad neta.
8. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el primer polímero de base acrílica está presente en una cantidad para proporcionar un flujo del uno o más fármacos en la composición de administración dérmica de fármacos que es mayor que una composición basada únicamente en el segundo polímero de base acrílica.
- 55 9. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la cantidad del segundo polímero de base acrílica está en el intervalo de 5-95 % en peso y la cantidad del primer polímero de base acrílica está en el intervalo de 95 a 5 % en peso, todos basados en el peso seco total del polímero.
- 60 10. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la cantidad del segundo polímero de base acrílica está en el intervalo de 20-75 % en peso y la cantidad del primer polímero de base acrílica está en el intervalo de 75 a 20 % en peso, todos basados en el peso seco total del polímero.
- 65

11. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el primer polímero de base acrílica no tiene prácticamente ningún grupo funcional y el segundo polímero de base acrílica tiene grupos funcionales predeterminados.
- 5 12. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el segundo polímero de base acrílica tiene grupos funcionales carboxilo y/o hidroxilo.
- 10 13. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el segundo polímero de base acrílica está presente en una cantidad para proporcionar una concentración de saturación aumentada en la composición para la administración dérmica de fármacos que es mayor que la de una composición basada únicamente en el primer polímero de base acrílica.
- 15 14. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que los grupos funcionales son proporcionados por unidades monoméricas que contienen grupos funcionales que se incorporan en el segundo polímero de base acrílica en una cantidad de 0,1 a 20 % en peso, basado en el peso seco del segundo polímero de base acrílica.
- 20 15. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en la que los monómeros funcionales se incorporan en el segundo polímero de base acrílica en una cantidad de 0,1 a 8 % en peso, basado en el peso seco del segundo polímero de base acrílica.
- 25 16. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que los al menos dos polímeros contienen prácticamente solo el primer y segundo polímeros de base acrílica.
- 30 17. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el segundo polímero de base acrílica incluye grupos funcionales carboxilo.
- 35 18. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en la que el polímero de base acrílica con funcionalidad carboxilo incluye de 0,1 a 10 % en peso de unidades monoméricas con funcionalidad carboxilo.
- 40 19. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en la que el polímero de base acrílica con funcionalidad carboxilo es un polímero de base acrílica de acetato de vinilo reticulado.
- 45 20. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha capa de revestimiento adhesiva incluye:
- 50 (i) un primer polímero de base acrílica que tiene una primera funcionalidad; y
- (ii) un segundo polímero de base acrílica que tiene una segunda funcionalidad, en el que la primera y segunda funcionalidades difieren en la cantidad y el tipo de grupos funcionales, para proporcionar una combinación de polímero de base acrílica que tiene una funcionalidad neta proporcional a la relación entre el primero y segundo polímeros de base acrílica utilizados.
- 55 21. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en la que la cantidad del segundo polímero de base acrílica está en el intervalo de 5-95 % en peso y la cantidad del primer polímero de base acrílica está en el intervalo de 95 a 5 % en peso, todos basados en el peso seco total del polímero.
- 60 22. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en la que la cantidad del segundo polímero de base acrílica está en el intervalo de 20-75 % en peso y la cantidad del primer polímero de base acrílica está en el intervalo de 75 a 20 % en peso, todos basados en el peso seco total del polímero.
- 65 23. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en la que el primer polímero de base acrílica no tiene prácticamente ningún grupo funcional y el segundo polímero de base acrílica tiene grupos funcionales predeterminados.
24. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 23, en la que el segundo polímero de base acrílica tiene grupos funcionales carboxilo y/o hidroxilo.
25. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en la que los grupos funcionales son proporcionados por unidades monoméricas que contienen grupos funcionales que se incorporan en el segundo polímero de base acrílica en una cantidad de 0,1 a 20 % en peso, basado en el peso en seco del segundo polímero de base acrílica.

26. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 25, en la que los monómeros funcionales se incorporan en el segundo polímero de base acrílica en una cantidad de 0,1 a 8 % en peso, basado en el peso en seco del segundo polímero de base acrílica.
- 5 27. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en la que los al menos dos polímeros contienen prácticamente solo el primer y el segundo polímeros de base acrílica.
- 10 28. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en la que el segundo polímero de base acrílica incluye grupos funcionales carboxilo.
- 15 29. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 28, en la que el polímero de base acrílica con funcionalidad carboxilo incluye de 0,1 a 10 % en peso de unidades monoméricas con funcionalidad carboxilo.
- 20 30. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 29, en la que el polímero de base acrílica con funcionalidad carboxilo es un polímero de base acrílica de acetato de vinilo reticulado.
- 25 31. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha capa de revestimiento adhesiva incluye una combinación de:
- (i) un polímero de base acrílica y
  - (ii) al menos un segundo polímero seleccionado del grupo que consiste en polímeros a base de silicona, cauchos, gomas, poliisobutilenos, éteres polivinílicos, poliuretanos, copolímeros de bloques de estireno, polímeros de estireno/butadieno, copolímeros de bloques de poliéter-amida, copolímeros de etileno/acetato de vinilo; adhesivos a base de acetato de vinilo y bioadhesivos.
- 30 32. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 31, en la que dicho segundo polímero incluye un polímero a base de silicona.
- 35 33. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha capa de revestimiento adhesiva tiene un peso de revestimiento de 2,5 a 15 mg/cm<sup>2</sup>.
- 40 34. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 33, en la que dicha capa de revestimiento adhesiva tiene un peso de revestimiento de 2,5 a 7,5 mg/cm<sup>2</sup>.
- 45 35. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha capa de revestimiento adhesiva tiene un peso de revestimiento de aproximadamente 5 mg/cm<sup>2</sup>.
- 50 36. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho revestimiento adhesivo incluye al menos un polímero de base acrílica y en el que dicho polímero de base acrílica está compuesto de al menos 50 % en peso de un monómero de acrilato o acrilato de alquilo, de 0 a 20 % de un monómero funcional copolimerizable con el acrilato y de 0 a 40 % de otros monómeros.
- 55 37. La composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 36, en la que dicho monómero de acrilato o acrilato de alquilo incluye ácido acrílico, ácido metacrílico, 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.
- 60 38. El dispositivo de administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con la reivindicación 37, en el que dicho monómero funcional es un monómero seleccionado del grupo que consiste en ácido metacrílico, ácido maleico, anhídrido maleico, acrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo, acrilamida, dimetilacrilamida, acrilonitrilo, acrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de dimetilaminoetilo, acrilato de terc-butilaminoetilo, metacrilato de terc-butilaminoetilo, acrilato de metoxietilo y metacrilato de metoxietilo.
- 65 39. Un método para producir la composición para la administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
- mezclar a fondo y uniformemente en un recipiente cantidades apropiadas de polímero(s), adhesivo(s), disolvente(s), codisolvente(s), potenciador(es), aditivo(s) y/o excipiente(s) para formar dicha capa de revestimiento adhesiva; verter dicha capa de revestimiento adhesiva sobre una película protectora y exponer dicha capa de adhesivo vertida a temperaturas elevadas para eliminar los disolventes de procesamiento volátiles;
- laminar dicho revestimiento adhesivo sobre un primer revestimiento desprendible que se aplica a la superficie opuesta a la película protectora;

mezclar a fondo y uniformemente en un recipiente cantidades adecuadas de fármaco(s), polímero(s), adhesivo(s), disolvente(s), codisolvente(s), potenciador(es), aditivo(s) y/o excipiente(s) para formar la capa de la composición vehículo;

verter dicha composición vehículo sobre un segundo revestimiento desprendible;

5 retirar dicho primer revestimiento desprendible y fijar dicha capa de revestimiento adhesiva a dicha capa de la composición vehículo.

10 40. El método de acuerdo con la reivindicación 39, en el que dicha composición vehículo se expone a temperaturas elevadas para eliminar los disolventes de procesamiento volátiles después de ser vertida sobre dicho segundo revestimiento desprendible.

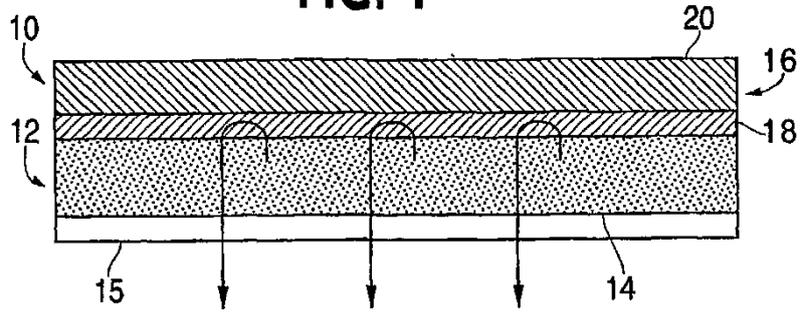
41. Un método para preparar una composición para la administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende formar una composición que comprende:

- 15 (i) una capa protectora;
- (ii) al menos una capa de revestimiento adhesiva, estando fijada una primera superficie de dicha al menos una capa de revestimiento adhesiva sobre una superficie de dicha capa protectora;
- 20 (iii) al menos una capa de composición vehículo que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de base de d-anfetamina o de base de d-anfetamina y de base de l-anfetamina, estando fijada una primera superficie de dicha al menos una capa de composición vehículo a una segunda superficie de dicha al menos una capa de revestimiento adhesiva; y
- (iv) un revestimiento desprendible fijado a una segunda superficie de dicha al menos una capa de composición vehículo

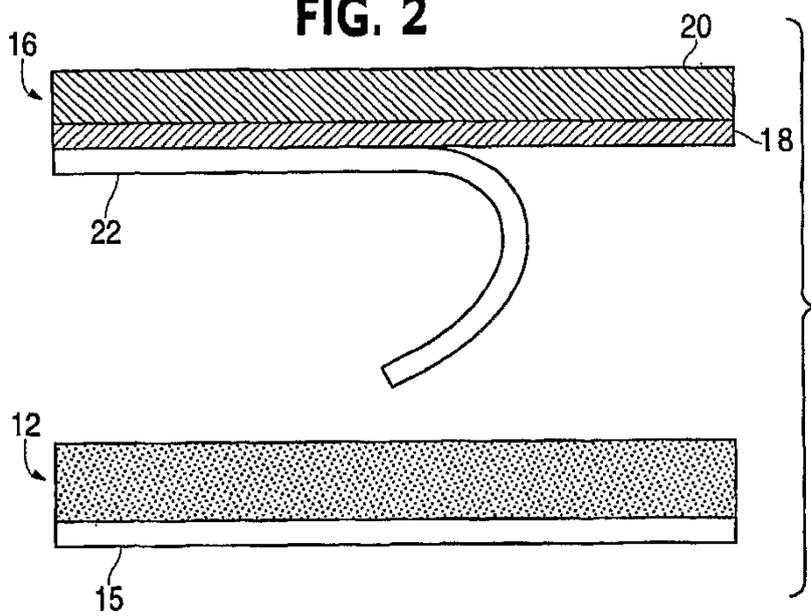
25 incluyendo dicho método la adaptación selectiva de dicha capa de revestimiento adhesiva mediante la modificación del peso del revestimiento, el componente monomérico o la funcionalidad de dicha capa de revestimiento adhesiva para controlar el flujo de fármaco a partir de dicha composición para la administración transdérmica de fármacos.

30 42. Una composición para la administración transdérmica de fármacos para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-38, en la que dicha composición comprende base de d-anfetamina y base de l-anfetamina.

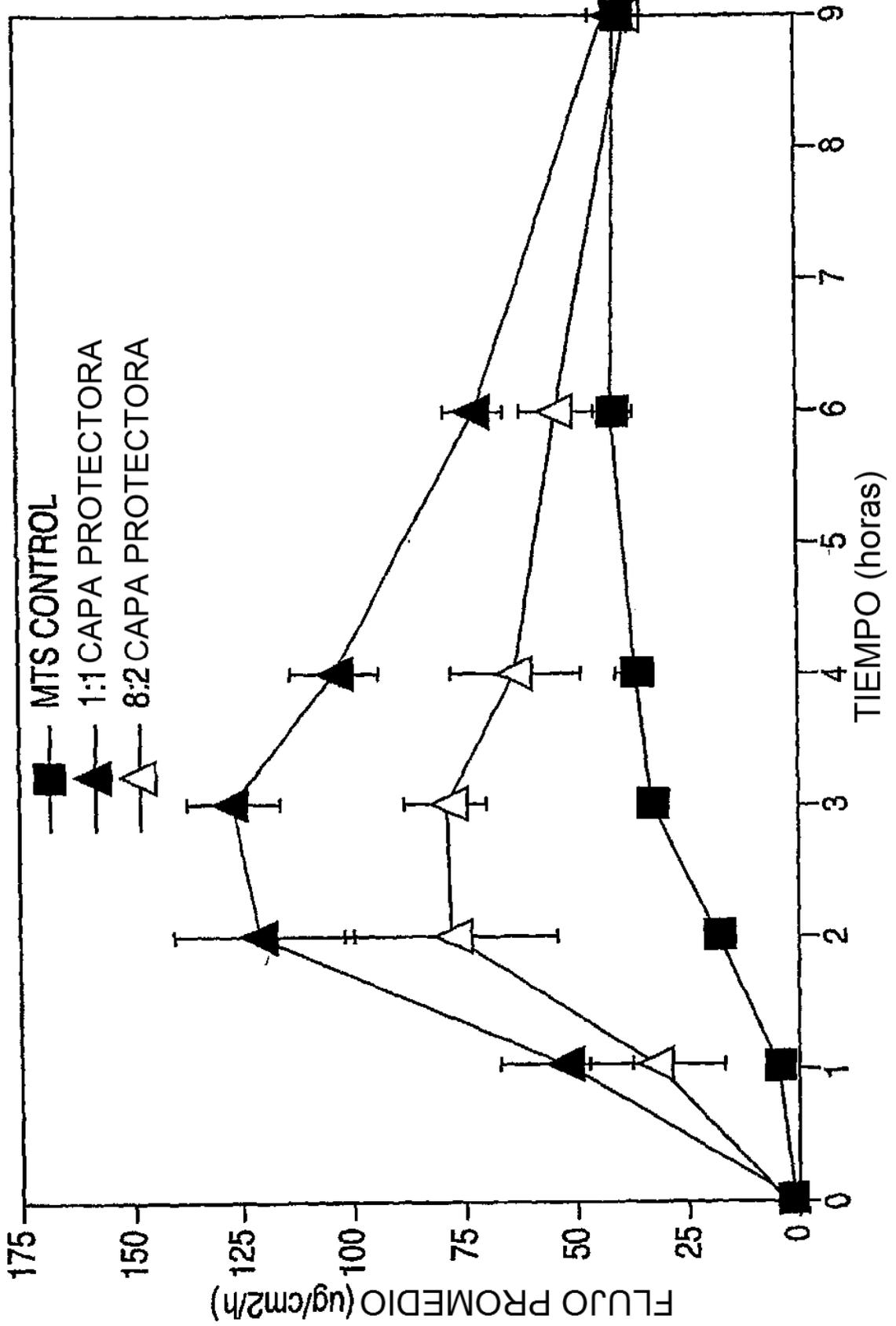
**FIG. 1**



**FIG. 2**



**FIG. 3**



**FIG. 4**

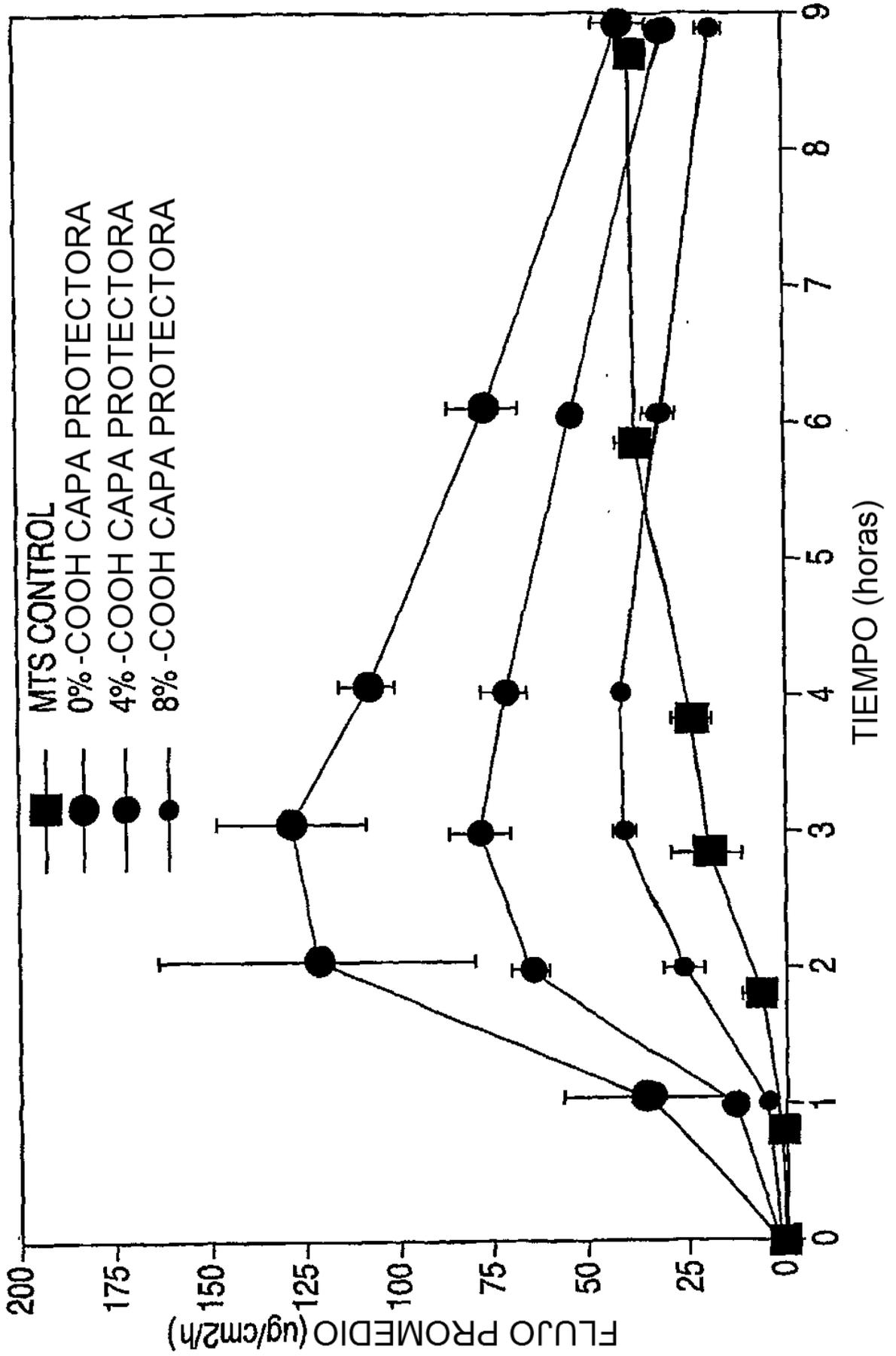


FIG. 5

